

| | | | |
|--|-------------------------------|--------------|--|
| Título: PLANO MESTRE DE VALIDAÇÃO DE LIMPEZA | Cód. do doc.: PMVL-002 | | |
| | Rev.: 00 | Data: | Pág./Total de págs.: 1 de 27 |

PLANO MESTRE DE VALIDAÇÃO DE LIMPEZA

APROVAÇÕES

| ELABORADO POR | RUBRICA | DATA |
|---------------|---------|------|
| | | |

| REVISADO POR | RUBRICA | DATA |
|--------------|---------|------|
| | | |

| APROVADO POR | RUBRICA | DATA |
|--------------|---------|------|
| | | |
| | | |

| | | | |
|--|-------------------------------|--------------|--|
| Título: PLANO MESTRE DE VALIDAÇÃO DE LIMPEZA | Cód. do doc.: PMVL-002 | | |
| | Rev.: 00 | Data: | Pág./Total de págs.: 2 de 27 |

PLANO MESTRE DE VALIDAÇÃO DE LIMPEZA

HISTÓRICO DA REVISÃO

| Versão | Descrição da Mudança | Razão da Mudança |
|---------------|---|-------------------------|
| 0.0 | Plano Mestre de Validação de Limpeza – Novo | Não se aplica. |

Título:
PLANO MESTRE DE VALIDAÇÃO DE LIMPEZA

Cód. do doc.: PMVL-002

Rev.:
00

Data:

Pág./Total de págs.:
3 de 27

ÍNDICE

| | |
|---|-----------|
| 1. GLOSSÁRIO/ABREVIações | 5 |
| 2. OBJETIVO | 8 |
| 3. ALCANCE | 8 |
| 3.1 Geral..... | 8 |
| 3.2 Inclusões | 8 |
| 3.3 Exclusões..... | 9 |
| 4. DESCRIÇÃO | 9 |
| 5. ESTRUTURA DA EQUIPE (COMITÊ) DE VALIDAÇÃO E RESPONSABILIDADES | 9 |
| 5.1 Comitê de Validação..... | 9 |
| 5.2 Equipe de Validação | 9 |
| 5.3 Responsabilidades | 9 |
| Líder do (Comitê) de Validação - Aprovações..... | 9 |
| Área de Validação da Garantia da Qualidade..... | 10 |
| Garantia da Qualidade / Validação | 11 |
| Suporte Técnico..... | 11 |
| Gerente da Garantia da Qualidade | 12 |
| Responsável (Proprietário) do Sistema | 12 |
| Manutenção; Controle da Qualidade e outros..... | 12 |
| 6. RESOLUÇÃO RDC Nº 210 DA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA) | 15 |
| 6.1 Plano Mestre de Validação de Limpeza..... | 15 |
| 6.2 Controle de Mudanças | 15 |
| 6.3 Documentos de Validação | 15 |
| 7. ESTABELECENDO CRITÉRIOS DE ACEITAÇÃO | 17 |
| 7.1 Químico..... | 17 |

| | | | |
|---|-------------------------------|--------------|--|
| Título: PLANO MESTRE DE VALIDAÇÃO DE LIMPEZA | Cód. do doc.: PMVL-002 | | |
| | Rev.: 00 | Data: | Pág./Total de págs.: 4 de 27 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 7.2 | Verificando Treinamento do Pessoal que executa as atividades de Validação | 18 |
| 7.3 | Verificando se os métodos analíticos estão validados..... | 19 |
| 7.4 | Verificando a conclusão da Qualificação de Equipamentos (QI / QO) | 19 |
| 7.5 | Verificando a conclusão dos componentes associados ao processo..... | 19 |
| 7.6 | Avaliação da documentação de Validação de Limpeza e emissão do Relatório de Validação de Limpeza..... | 20 |
| 7.8 | Garantindo que os Procedimentos validados são mantidos sob Controle de Mudanças e Revisão Periódica. | 20 |
| 8. | LOCALIZAÇÃO DOS DOCUMENTOS DE VALIDAÇÃO DE LIMPEZA..... | 20 |
| 9. | REFERÊNCIAS | 20 |
| 9.1 | Documentos Externos..... | 21 |
| 9.2 | Documentos Internos:..... | 22 |
| 9.3 | Regulamentação Brasileira – Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) | 22 |
| 10. | ANEXOS..... | 23 |
| | ANEXO 1 – ANÁLISE DE RISCO PARA VALIDAÇÃO DE LIMPEZA..... | 24 |
| | ANEXO 2 – LISTA DE EQUIPAMENTOS..... | 26 |
| | ANEXO 3 – CRONOGRAMA DE VALIDAÇÃO DE LIMPEZA..... | 27 |

Título:
PLANO MESTRE DE VALIDAÇÃO DE LIMPEZA
Cód. do doc.: PMVL-002

Rev.:
 00

Data:
Pág./Total de págs.:
 5 de 27

1. GLOSSÁRIO/ABREVIACIONES

As definições abaixo relacionadas aplicam-se aos termos utilizados neste documento (Plano Mestre de Validação de Limpeza)

| Abreviação | Descrição |
|--|---|
| BPF | BPF ou cGMP (<i>Current Good Manufacturing Practices</i>) significa Boas Práticas de Fabricação |
| Característica de qualidade crítica | Um atributo ou propriedade física, química ou microbiológica que impacta direta ou indiretamente na qualidade de um produto. Exemplo de atributo direto inclui a potência ou aparência de um produto. Exemplos de atributos indiretos incluem resultados de limpeza de equipamentos ou dados de integridade |
| Controle de Mudanças | Sistema formal no qual representantes qualificados de apropriadas tarefas revisa mudanças propostas ou existentes, que possam afetar o status de validação de um processo ou sistema. |
| Critério de aceitação | Limites numéricos, faixas, ou outras medidas utilizadas para aceitação ou não de resultados de teste. |
| CQ | Controle da Qualidade |
| Responsável (Proprietário) do Sistema | Gerente da área suportada pelo sistema, ou da área onde um processo é desempenhado. O Responsável do Sistema é responsável por todos os aspectos da área (como por exemplo: ambiente, equipamento, processo, sistema de controles computadorizados ou outros sistemas de suporte) incluindo respectivas validações. |
| FAT | Factory Acceptance Test – Teste para aceitação do material fabricado. |
| FDA | Food and Drug Administration |
| GQ | Garantia da Qualidade |
| PMV | O Plano Mestre de Validação é um plano documentado e aprovado, que descreve a estratégia de Validação adotada pela HSV do Brasil Laboratório e Farmácia Ltda. |
| POP | Procedimento Operacional Padrão |
| Protocolo | Documento aprovado que inclui ou referencia os procedimentos de testes com critérios de aceitação pré-estabelecidos, e que quando executados tem a intenção de produzir evidência documentada de que o sistema atende a estes requisitos. |
| Qualificação | Ação de provar que um objeto ou sistema (como por exemplo: equipamento, instrumentos, utilidades, instalações, ou |

| | | | |
|---|-------------------------------|--------------|--|
| Título: PLANO MESTRE DE VALIDAÇÃO DE LIMPEZA | Cód. do doc.: PMVL-002 | | |
| | Rev.: 00 | Data: | Pág./Total de págs.: 6 de 27 |

| | |
|--|---|
| | computadores) desempenha aquilo a que se propôs. Todos os sistemas relacionados às BPF vigentes devem ser previamente qualificados antes de serem utilizados em um processo validado. |
| Qualificação de Desenho (QD) | Verificação documentada da rastreabilidade dos requisitos do usuário, através das especificações do fornecedor testadas para garantir que o design atende aos requisitos. |
| Qualificação de Instalação (QI) | Verificação documentada, de que um objeto (Ex. equipamento) ou sistema (Ex. computador) está instalado e construído de acordo com especificações, desenhos e requisitos aprovados e documentados. |
| Qualificação de Operação (QO) | Verificação documentada, de que um objeto (Ex. equipamento) ou sistema (Ex. computador) irá operar de acordo com requisitos e especificações aprovadas e documentadas em todos os limites e condições de operação pré-estabelecidos. |
| Qualificação de Performance (QP) | Verificação documentada e aprovada de que um sistema, Equipe de sistemas ou processo enquanto operando em condições normais de trabalho (incluindo ambiente e pessoal), desempenham consistentemente aquilo a que se propuseram. |
| Relatório | Um resumo e conclusão dos resultados da execução de um protocolo |
| Requerimentos do Usuário | "Requisitos do Usuário" ou <i>User Requirements Specification</i> , são atributos de design, funcionamento e desempenho que um sistema ou processo necessita para aceitar um negócio desejado, como definido e documentado pelo usuário. |
| Revalidação | Repetição de um processo de validação ou parte dele para verificar que um processo ou sistema ainda atende seus requisitos. |
| Sistema Computadorizado | Unidade funcional, composta por um ou mais computadores, associados a partes periféricas de entrada e saída de dados, pela rede de computadores, e software associados que utilizam mesma área de armazenamento, de todo ou partes de um programa e também por toda ou parte de dados necessários à execução do programa. Isto inclui o computador (<i>hardware</i>), programa (<i>software</i>), periféricos, rede (<i>network</i>), pessoal e documentação. |
| Validação | Veja definição no item 6.0 deste PMVL. |
| Validação Concorrente ou Simultânea | Essencialmente é a mesma que a Validação Prospectiva. No entanto os lotes produzidos são liberados para distribuição antes da validação de processo estar completada. A validação prossegue simultaneamente à produção e distribuição do produto. |
| Validação Prospectiva | Validação conduzida antes da distribuição tanto de um produto novo, quanto um produto fabricado sob um processo revisado, |

| | | | |
|---|-------------------------------|--------------|--|
| Título: PLANO MESTRE DE VALIDAÇÃO DE LIMPEZA | Cód. do doc.: PMVL-002 | | |
| | Rev.: 00 | Data: | Pág./Total de págs.: 7 de 27 |

| | |
|--|--|
| | onde as revisões podem afetar as características do produto. A validação prospectiva é o método preferido para se estabelecer confiança em qualquer processo. |
| Validação de Processo (VP) | Verificação documentada de que um processo, incluindo os seus sistemas de suporte, irá resultar em um produto que atende todas as especificações pré-estabelecidas. |
| Validação de Métodos Analíticos (VMA) | Demonstração realizada por estudos de laboratório de que o desempenho das características de um método analítico atende aos requisitos das aplicações analíticas propostas. USP 26 General Information<1225> e ICH |
| Validação de Limpeza | Processo de validação de que um método de limpeza empregado, irá consistentemente remover um material contido em uma superfície. |

| | | | |
|---|-------------------------------|--------------|--|
| Título: PLANO MESTRE DE VALIDAÇÃO DE LIMPEZA | Cód. do doc.: PMVL-002 | | |
| | Rev.: 00 | Data: | Pág./Total de págs.: 8 de 27 |

2. OBJETIVO

Este Plano Mestre de Validação de Limpeza (*PMVL ou CVMP – Cleaning Validation Master Plan*) define e documenta como os requisitos para validação irão ser atendidos pela **HSV do Brasil Laboratório e Farmácia Ltda.** para validar os procedimentos de Limpeza.

O Plano Mestre de Validação de Limpeza está alinhado aos princípios especificados nas atuais **Boas Práticas de Fabricação**, Resolução da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - RDC nº 210 de 04 de agosto de 2003.

Estas referências são periodicamente atualizadas a fim de garantir que os produtos e seus processos e atividades de suporte são validados e mantidos a operar em estado validado.

**Consultores
Associados**

3. ALCANCE

3.1 Geral

Este Plano Mestre de Validação de Limpeza, abrange as atividades de validação de Limpeza da **HSV do Brasil Laboratório e Farmácia Ltda.**, localizada na Rua xxxxxxxxxx, São Paulo, Capital.

3.2 Inclusões

Este Plano Mestre de Validação identifica essencialmente os elementos para gerenciar as práticas de Validação de Limpeza da **HSV do Brasil Laboratório e Farmácia Ltda.**

Sua proposta é esclarecer como a Empresa irá planejar, implementar e completar os vários processos de validação de Limpeza, além de prover informações sobre os conceitos de validação e descrever sua organização de documentação.

Título:
PLANO MESTRE DE VALIDAÇÃO DE LIMPEZA

Cód. do doc.: PMVL-002

Rev.:
00

Data:

Pág./Total de págs.:
9 de 27

O **Plano Mestre de Validação de Limpeza** aplica-se às atividades de impacto na limpeza e qualidade de um produto e em suas respectivas áreas responsáveis pela sua função operacional.

3.3 Exclusões

Este PMVL não se aplica aos sistemas e atividades de limpeza que não têm impacto na qualidade de um produto, e aqueles que não estão sob a responsabilidade da **HSV do Brasil Laboratório e Farmácia Ltda.**

4. DESCRIÇÃO

Ver PMV – 001.

5. ESTRUTURA DA EQUIPE (COMITÊ) DE VALIDAÇÃO E RESPONSABILIDADES

5.1 Comitê de Validação

XXXX

5.2 Equipe de Validação

XXXXXX

5.3 Responsabilidades

Líder do (Comitê) de Validação - Aprovações

- Responsável por gerir o Programa de Validação e o Plano Mestre de Validação juntamente com a Equipe de Validação.
- Dar suporte à Equipe de Validação na definição das atividades de validação e no desenvolvimento de um Plano de Validação de de Limpeza.

Título:
PLANO MESTRE DE VALIDAÇÃO DE LIMPEZA

Cód. do doc.: PMVL-002

Rev.:
00

Data:

Pág./Total de págs.:
10 de 27

- Responsável por suportar e manter o Sistema de Controle de Mudanças.
- Inserir processos aprovados às atividades chaves de validação.
- Revisar os conceitos gerais de validação de limpeza acordo com novas Resoluções da ANVISA e Políticas da Empresa.
- Periodicamente revisar e atualizar o "status da validação" de limpeza.
- Garantir que todas as atividades de validação de limpeza estão completadas.
- Revisar e aprovar todos os protocolos, relatórios e procedimentos relacionados à validação de limpeza.

Área de Validação da Garantia da Qualidade

- Prover treinamento técnico de Validação e Controle de Mudanças.
- Dar suporte ou servir como Líder da Equipe de Validação.
- Dar suporte aos integrantes da Equipe de Validação, e usuários nas específicas áreas de atuação.
- Elaborar revisão técnica dos requerimentos de validação.
- Contribuir nas decisões de aprovações prévias aos processos de validação e prover recomendações finais sobre validação.
- Realizar análise de risco.

Título:
PLANO MESTRE DE VALIDAÇÃO DE LIMPEZA

Cód. do doc.: PMVL-002

Rev.:
00

Data:

Pág./Total de págs.:
11 de 27

- Revisar periodicamente o fluxo de processo e documentação de validação (como por exemplo: Projeto de Validação da Planta).
- Contribuir para a manutenção dos procedimentos e documentos associados aos trabalhos do Equipe de validação.

Garantia da Qualidade / Validação

- Responsável por arquivar os documentos de validação.
- Manter atualizado o Plano Mestre de Validação.
- Garantir que o PMV, modelos de protocolos e relatórios, e manual de validação estão sendo periodicamente revisados.
- Estabelecer e manter estrutura para arquivos de documentos de validação, mesmo quando os documentos são arquivados em outras áreas.
- Manter acesso controlado aos documentos de validação
- Suportar e prover dados de entrada para base de dados de validação e sistemas de suporte a documentação quando existente
- Manter uma área comum às outras que provenha aos usuários, os modelos de protocolos e relatórios.
- Contribuir na manutenção dos procedimentos e documentos associados com a Equipe (Comitê) de Validação.

Suporte Técnico

- Rastrear documentos.
- Participar na definição de qualquer projeto da Empresa, onde os trabalhos de validação estejam envolvidos.

Título:
PLANO MESTRE DE VALIDAÇÃO DE LIMPEZA

Cód. do doc.: PMVL-002

Rev.:
00

Data:

Pág./Total de págs.:
12 de 27

Gerente da Garantia da Qualidade

- Aprovar o Plano Mestre de Validação de Limpeza, protocolos e relatórios de qualificação e validação de Limpeza.
- Garantir que o PMVL está sendo periodicamente revisado.
- Garantir que os processos de validação estão de acordo com Padrões internos e externos.
- Garantir que o Status de Validação descrito nos referidos planos individuais (cronogramas) estão sendo periodicamente atualizados.
- Garantir que todo pessoal envolvido nas atividades de validação estão devidamente treinados nos conceitos e procedimentos de validação.
- Aprovar "Requisitos do Usuário" e especificações.
- Garantir que o Sistema de Controle de Mudança está implementado antes de iniciar a validação.
- Após a validação, aprovar todas as mudanças do sistema antes de seu uso.
- Auditar sistema de qualidade, dos prestadores de serviço de Validação.
- Aprovar os relatórios de Qualificação / Validação.

Responsável (Proprietário) do Sistema

- Responsável pela validação do Sistema.
- Definir e aprovar os requisitos do usuário, no caso de uma Qualificação/Validação Prospectiva.
- Aprovar a documentação de Validação.
- Prover recursos durante a validação do Sistema.

Manutenção; Controle da Qualidade e outros

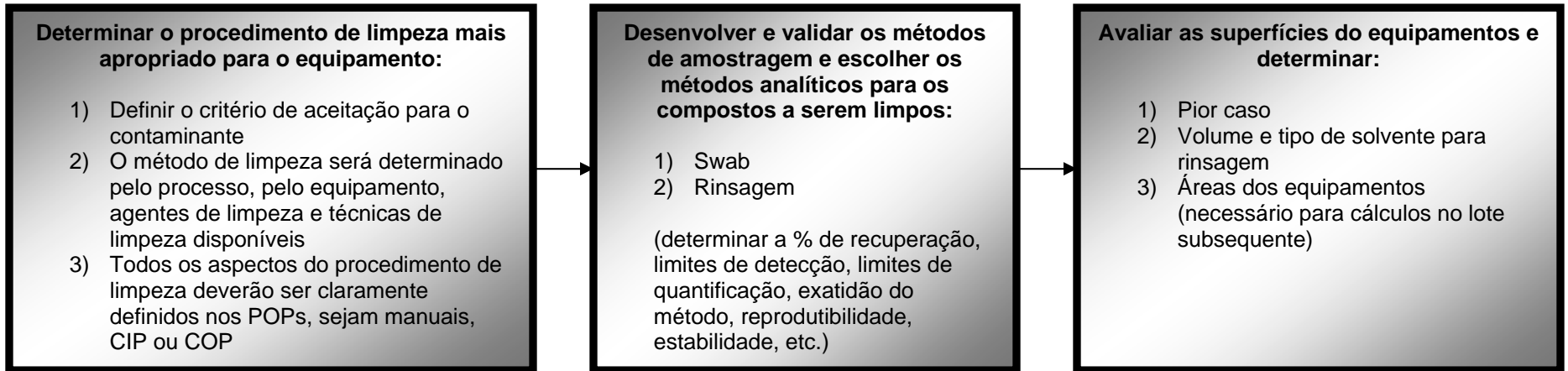
- Dar suporte na definição do objetivo e escopo de um projeto de validação.
- Contribuir para o Plano de Validação.

| | | | |
|---|-------------------------------|--------------|---|
| Título: PLANO MESTRE DE VALIDAÇÃO DE LIMPEZA | Cód. do doc.: PMVL-002 | | |
| | Rev.: 00 | Data: | Pág./Total de págs.: 13 de 27 |

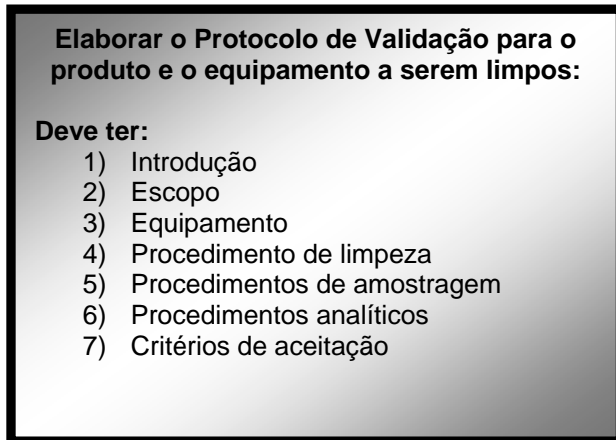
- Executar os estudos de Validação.
- Desenvolver os “Requerimentos/ Especificações do Usuário juntamente com o Responsável do Sistema”.
- Revisar especificações e outros documentos que são bases da validação.
- Revisar os protocolos e relatórios de validação.
- Analisar os resultados e desvios.

Processo de Validação de Limpeza:

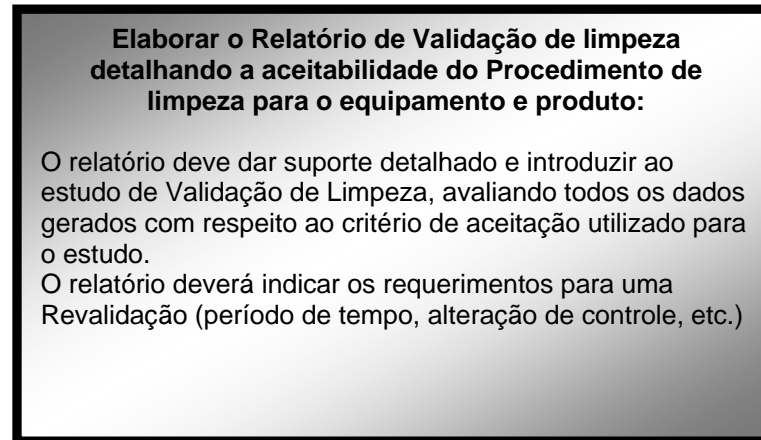
Estágio 1:



Estágio 2:



Estágio 3:



| | | | |
|---|-------------------------------|--------------|---|
| Título: PLANO MESTRE DE VALIDAÇÃO DE LIMPEZA | Cód. do doc.: PMVL-002 | | |
| | Rev.: 00 | Data: | Pág./Total de págs.: 15 de 27 |

6. RESOLUÇÃO RDC Nº 210 DA AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA)

A Resolução RDC nº 210 de 04 de agosto de 2003 atualiza as Boas Práticas de Fabricação de medicamentos, institui novo roteiro de Inspeção para empresas fabricantes de medicamentos e critérios de avaliação dos itens deste roteiro. A abordagem sobre **Validação** está descrita no Anexo I desta Resolução: "Regulamento Técnico das Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos", e é atendida pela **HSV do Brasil Laboratório e Farmácia Ltda.**, através do documento: *Plano Mestre de Validação*.

6.1 Plano Mestre de Validação de Limpeza

O Plano Mestre de Validação de Limpeza do **HSV do Brasil Laboratório e Farmácia Ltda.**, define toda a intenção e como são organizadas as atividades de Validação de Limpeza.

O Plano Mestre de Validação de Limpeza é um documento controlado, com revisão periódica de 2 (dois) anos ou sempre que houverem lançamentos de novos produtos com impacto na análise de riscos previamente determinada, ou seja, um novo princípio ativo mais insolúvel, mais tóxico, mais sensibilizante, com baixa dose terapêutica, pequeno tamanho de lote. Sendo potencialmente um pior caso do que o inicialmente definido para um dado equipamento ou conjunto de equipamentos.

6.2 Controle de Mudanças

Todas as mudanças de um processo validado, incluindo qualquer sistema qualificado associado ao processo devem seguir os requisitos definidos no POP de "Controle de Mudanças".

Qualquer mudança planejada requer antes de sua implementação, avaliação prévia quanto ao seu impacto em um sistema, equipamento, processo, método "validado". A avaliação é realizada caso a caso para determinar se todo ou parte de um processo deve ser validado novamente.

6.3 Documentos de Validação

Título:**PLANO MESTRE DE VALIDAÇÃO DE LIMPEZA****Cód. do doc.:** PMVL-002**Rev.:**

00

Data:**Pág./Total de págs.:**

16 de 27

Os processos de validação têm documentado requisitos, especificações, protocolos, relatórios e quando aplicáveis documentações de suporte, tais como certificados (limpeza, de tubulação, resultado de teste de pureza de gases, solda, etc).

Normalmente estão incluídos na maioria dos processos de validação os seguintes documentos:

– Requisitos

Os requisitos descrevem cada característica funcional, operacional e/ou técnica do equipamento, sistema, processo, utilidade e/ou instalação necessários para obter o objetivo do negócio.

– Especificações

As especificações descrevem como cada requisito do usuário será atendido e fornece as bases para o estabelecimento apropriado de testes e critérios de aceitação para cada requisito.

– QI/QO/QP/VP Protocolos e Relatórios

O teste de todos os parâmetros críticos é derivado dos documentos de especificação e está descrito nos protocolos aplicáveis (QI, QO, QP ou VP). O protocolo executado é anexado ao relatório correspondente que resume os resultados dos testes, indica qualquer desvio e provem uma conclusão geral do trabalho executado.

– Documentação de Suporte

Existem diversos tipos de documentos que podem ser gerados por atividades que dão suporte ao processo de validação. Estes incluem, mas não estão limitados a:

- checagem de desenhos: verifica a conclusão dos desenhos e inclui seu número e sua localização
- certificados: testes vazamento, limpeza da tubulação, certificado do fornecedor para resultados de teste de pureza dos gases, certificado da solda, etc.
- *checklists*: inclui de manutenção preventiva, tais como: relatório de balanceamento de ar, teste de integridade de filtro HEPA, etc;
- formulários: formulários aprovados tais como Controle de Mudanças.

Título:
PLANO MESTRE DE VALIDAÇÃO DE LIMPEZA

Cód. do doc.: PMVL-002

Rev.:
00

Data:

Pág./Total de págs.:
17 de 27

- certificação de fornecedores: verificação das qualificações de um fornecedor que fornece serviços de validação.

7. ESTABELECENDO CRITÉRIOS DE ACEITAÇÃO

Nesta etapa, intervalos ou limites de aceitação são estabelecidos para cada característica e/ou parâmetro que estão descritos no documento como "Especificação". Estes intervalos ou limites são expressos em termos testáveis, seja para produtos, equipamentos, sistemas ou componentes de suporte. Estes critérios de aceitação estão indicados em cada teste descritos nos documentos de QI, QO, QP e VP.

7.1 Químico

ATIVO:

1. Dosagem: Qualquer agente ativo do produto após a limpeza pode estar presente em níveis máximos de **1/1000 (0,1%) da dose terapêutica mínima diária** da substância ativa em relação à dose máxima diária do produto subsequente (neste caso exemplificado para produtos de uso oral).

Tabela de Fatores de Segurança a serem aplicados de acordo com a via de administração do produto em estudo:

| TIPO DE PRODUTO | FATOR DE SEGURANÇA |
|------------------------|---------------------------|
| Uso tópico | 100 |
| Uso oral | 1.000 |
| Uso parenteral | 10.000 |
| Novas moléculas | 100.000 |

Cálculos do critério de aceitação de limpeza (ug/cm²):

$$\text{Limite (mg/cm}^2\text{)} = \text{MDTD/FS} \times \text{UPL/UAD} \times 1/\text{AS}$$

MDTD = Mínima Dose Terapêutica Diária

FS = Fator de Segurança (depende da via de administração do produto)

UPL = Unidades Produzidas por Lote

UAD = Unidades Administradas por Dia (máximo)

AS = Área Total dos Equipamentos envolvidos no Processo (área em contato com o produto)

2. **Porcentagem em peso:** Não mais que 0,001% (10 ppm) de qualquer droga pode aparecer em outro produto (utilizado apenas para casos onde não há

| | | | |
|---|-------------------------------|--------------|---|
| Título: PLANO MESTRE DE VALIDAÇÃO DE LIMPEZA | Cód. do doc.: PMVL-002 | | |
| | Rev.: 00 | Data: | Pág./Total de págs.: 18 de 27 |

dose terapêutica aplicável, por exemplo – agentes de limpeza, produtos de degradação, excipientes, etc.).

$$\text{Limite (mcg/cm}^2\text{)} = 10 \text{ mg/kg} \times (\text{L/AS}) \times 1000 \text{ mcg/mg}$$

L = Tamanho de Lote (kg)

AS = Área Total dos Equipamentos envolvidos no Processo (área em contato com o produto)

3. Aparência: O equipamento deve estar **visualmente limpo**.

AGENTE DE LIMPEZA:

Não mais que **10 ppm** na última água de rinsagem .

MICROBIOLÓGICO:

Para equipamentos de Áreas limpas

Os critérios de aceitação devem ser os mesmos utilizados para água para injetáveis.

Para equipamentos utilizados na fabricação de produtos não estéreis

Os resultados microbiológicos não devem ultrapassar os limites descritos:

- **Contato e testes de *swab*:** máx. 5 UFC/ 25 cm² (microorganismos totais)
máx. 2 fungos e leveduras / amostra

Os seguintes microorganismos específicos devem estar **ausentes**:

Enterobacteriaceae
Pseudomonas aeruginosa
Staphylococcus aureus

7.2 Verificando Treinamento do Pessoal que executa as atividades de Validação

Deve estar disponível, evidência escrita de que as pessoas que executam as atividades de validação estão efetivamente treinadas. O treinamento deve estar concluído e documentado antes do funcionário participar da execução das atividades de validação de limpeza.

| | | | |
|---|-------------------------------|--------------|---|
| Título: PLANO MESTRE DE VALIDAÇÃO DE LIMPEZA | Cód. do doc.: PMVL-002 | | |
| | Rev.: 00 | Data: | Pág./Total de págs.: 19 de 27 |

7.3 Verificando se os métodos analíticos estão validados

Devem estar estabelecidas, evidências escritas de que métodos analíticos aprovados e validados serão utilizados para testar materiais, produtos e monitorar processos. Se os métodos foram previamente validados, os documentos existentes são revisados para garantir sua aplicação no projeto apresentado. Caso a documentação de validação de método não exista ou não são aplicáveis ao projeto, um plano é desenvolvido para validá-los antes do mesmo ser utilizado em uma atividade de validação de limpeza.

7.4 Verificando a conclusão da Qualificação de Equipamentos (QI / QO)

Deve estar documentado, evidência de que o equipamento associado ao processo de manufatura está apropriadamente qualificado, revisado e organizado. Sistemas e equipamentos novos ou modificados devem ser qualificados antes de sua utilização em um processo validado. A qualificação inclui calibração dos equipamentos de teste, inspeções para verificar se os desenhos do equipamento refletem precisamente as configurações *as built* (como construído) e onde é necessário testes especiais para verificar se a instalação cumpre com os requisitos pré-determinados. É verificado se as documentações de QI/QO estão sendo mantidas sob Controle de Mudanças, e se as qualificações estão baseadas em testes apropriados que cumpra os atuais Requisitos do Usuário, e que os critérios de aceitação reflitam os intervalos e limites estabelecidos na especificação atual.

Documentos aceitáveis devem incluir dados que demonstrem que todos os equipamentos operam satisfatoriamente dentro de todos os parâmetros e intervalos operacionais requeridos.

Caso a qualificação dos equipamentos existentes não esteja completada, um plano para qualificá-los deve ser desenvolvido.

7.5 Verificando a conclusão dos componentes associados ao processo

É verificado que:

(a) Requisitos, Especificações, Qualificações e componentes de suporte para o projeto atual tenham sido documentados e (b) que todas as atividades de validação aplicadas para os componentes de suporte (tais como sistemas, utilidades e /ou instalações) associadas com o processo de manufatura tenham sido concluídos e documentados com sucesso. A documentação pode incluir desenhos atualizados; registro de desenvolvimento de especificações; registro de treinamento do operador; procedimento de manufatura; manual do usuário; registro de validação de instalações, utilidades, equipamentos e sistemas; documentos de validação de métodos e outros registros que suportem o sucesso do processo de validação.

Documentos e dados aceitáveis devem: (a) incluir dados que demonstrem que o equipamento, sistemas, utilidades e instalações operam satisfatoriamente dentro

| | | | |
|---|-------------------------------|--------------|---|
| Título: PLANO MESTRE DE VALIDAÇÃO DE LIMPEZA | Cód. do doc.: PMVL-002 | | |
| | Rev.: 00 | Data: | Pág./Total de págs.: 20 de 27 |

de todos os limites de parâmetros operacionais propostos para o processo que está sendo avaliado (b) verificar que os requisitos e especificações estão sendo cumpridos e que as variáveis e características de controles são precisamente descritas e documentadas.

7.6 Avaliação da documentação de Validação de Limpeza e emissão do Relatório de Validação de Limpeza

O relatório de validação é um documento aprovado que resume os resultados do Protocolo de Validação, lista os documentos gerados, analisa a validação, indica quaisquer desvios do Protocolo, especifica quaisquer limitações e restrições determinados durante o processo de validação, e conclui o Protocolo de Validação incluindo recomendações para sua implementação.

7.8 Garantindo que os Procedimentos validados são mantidos sob Controle de Mudanças e Revisão Periódica.

O processo de validação é suplementado por um mecanismo para controlar as mudanças do processo e prover uma agenda de manutenção preventiva, recalibração de instrumentos, monitoramento contínuo dos parâmetros de processo, revisão periódica da performance do processo e revalidação.

8. LOCALIZAÇÃO DOS DOCUMENTOS DE VALIDAÇÃO DE LIMPEZA

Existem 3 (três) áreas onde os documentos de validação de limpeza e documentos associados são arquivados; cada local é uma área de acesso controlada.

Controle de Qualidade: arquivos de documentos de validação de testes métodos e equipamentos de Laboratório;

Garantia da Qualidade: arquivos de documentos de qualificação de Instalações, Utilidades, equipamentos de Produção, Processo de Fabricação, Embalagem e Limpeza, arquivos de desenhos de Instalações, Utilidades e Equipamentos de Produção, manuais de equipamentos.

Manutenção: arquivos de documentos relativos a equipamentos e utilidades, tais como manuais, certificados de calibração de instrumentos, certificados de materiais e especificações de itens componentes dos equipamentos e utilidades.

9. REFERÊNCIAS

| | | | |
|---|-------------------------------|--------------|---|
| Título: PLANO MESTRE DE VALIDAÇÃO DE LIMPEZA | Cód. do doc.: PMVL-002 | | |
| | Rev.: 00 | Data: | Pág./Total de págs.: 21 de 27 |

9.1 Documentos Externos

EC Guideline for Good Drug Manufacturing Practice.

USP XXX – NF 24

The Merck Index – 13° edição

British Pharmacopoeia, 2007

ICH:

- ICH Good Manufacturing Practice Guideline for Active Pharmaceutical Ingredients. (July 23 1999)

PIC :

- Principles of Qualification and Validation in Pharmaceutical Manufacture – Recommendations on Cleaning Validation. (ref. Document PR 1/ 99 March 1999)

FDA:

- Guide to inspections of validation of cleaning processes (July 1993)
- Biotechnology inspection guide (1991)
- Foreign inspection guide (1992)
- Guide to inspection of bulk pharmaceutical chemicals
- Guide to inspections of topical drug products
- Manufacture, processing or holding of active pharmaceutical ingredients, draft document, FDA, March 1998.

CEFIC / EFPIA:

- Good Manufacturing Practices for Active Ingredient Manufacturers - August 1996.

PHRMA :

- Draft PhRMA BPC Cleaning Validation Guideline. (November 1996 Edition)

Outras publicações:

S.W. Harder, *'The validation of cleaning processes'*, Pharmaceutical Technology. (1984)

James Agalloco, *'Points to consider in the validation of equipment cleaning procedures'*, Journal of Parenteral Science and Technology. (October 1992)

Fourman Mullen, *'Determining cleaning validation acceptance limits for*

| | | | |
|---|-------------------------------|--------------|---|
| Título: PLANO MESTRE DE VALIDAÇÃO DE LIMPEZA | Cód. do doc.: PMVL-002 | | |
| | Rev.: 00 | Data: | Pág./Total de págs.: 22 de 27 |

pharmaceutical manufacturing operations', Pharmaceutical Technology. (April 1993)

Mc Cormick, Cullen, '*Cleaning validation*', Pharmaceutical Process Validation, second edition. (1992)

Mc Arthur, Vasilevsky, '*Cleaning validation for biological products: case study*', Pharmaceutical Engineering. (November / December 1995)

Zeller, '*Cleaning Validation and residue limits: a contribution to current discussions*', Pharmaceutical Technology Europe. (November 1993)

Bismuth, G. & Neumann, S. '*Cleaning Validation – A Practical Approach* , Interpharm Press. 2000.

9.2 Documentos Internos:

Plano Mestre de Validação – PMV - 001
POP Elaboração de Protocolos e Relatórios de Validação
POP Controle de Mudanças
POP Validação de Métodos Analíticos

9.3 Regulamentação Brasileira – Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)

RDC nº 210 de 04 de agosto de 2003

RE 899 – 29 de maio de 2003 - Guia para validação de métodos analíticos bioanalíticos

RDC 79 – 11 de abril de 2003 – dispõe sobre as farmacopéias oficiais no Brasil:




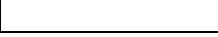
- Farmacopéia Alemã
- Farmacopéia Americana e seu Formulário Nacional
- Farmacopéia Britânica
- Farmacopéia Européia
- Farmacopéia Francesa
- Farmacopéia Japonesa
- Farmacopéia Mexicana
- Farmacopéia Nórdica

| | | | |
|---|-------------------------------|--------------|---|
| Título: PLANO MESTRE DE VALIDAÇÃO DE LIMPEZA | Cód. do doc.: PMVL-002 | | |
| | Rev.: 00 | Data: | Pág./Total de págs.: 23 de 27 |

10. ANEXOS

| | | | |
|--|-------------------------------|--------------|---|
| Título: PLANO MESTRE DE VALIDAÇÃO DE LIMPEZA | Cód. do doc.: PMVL-002 | | |
| | Rev.: 00 | Data: | Pág./Total de págs.: 25 de 27 |

Legenda da Tabela

| | |
|---|---------------------------------------|
|  | Forte candidato a pior caso |
|  | Segunda opção para pior caso |
|  | Não crítico para validação de limpeza |
|  | Casos a serem definidos |

| | | | |
|--|-------------------------------|--------------|---|
| Título: PLANO MESTRE DE VALIDAÇÃO DE LIMPEZA | Cód. do doc.: PMVL-002 | | |
| | Rev.: 00 | Data: | Pág./Total de págs.: 26 de 27 |

ANEXO 2 – LISTA DE EQUIPAMENTOS

| | | | |
|--|-------------------------------|--------------|---|
| Título: PLANO MESTRE DE VALIDAÇÃO DE LIMPEZA | Cód. do doc.: PMVL-002 | | |
| | Rev.: 00 | Data: | Pág./Total de págs.: 27 de 27 |

ANEXO 3 – CRONOGRAMA DE VALIDAÇÃO DE LIMPEZA