

Título:
PROTOCOLO DE VALIDAÇÃO DE LIMPEZA
.....

Cód. do doc.: PROTVAL 087

Rev.:
00

Data:
10/05/2008

Pág./Total de págs.:
1 de 14

Elaborado por:

Verificado por:

Aprovado por:

1. Objetivo:

O objetivo deste protocolo de validação de limpeza é estabelecer parâmetros para demonstrar que os procedimentos de limpeza para os equipamentos e produtos listados neste protocolo são apropriados, eficientes e consistentes. Durante a execução deste protocolo pode ser necessário o ajuste ou modificação do procedimento de limpeza e/ou teste. Caso isto ocorra, as modificações devem ser apropriadamente revisadas, aprovadas e documentadas num anexo do relatório final de validação.

2. Abrangência do protocolo de validação:



Consultores
Associados

3. Definição de equipamentos, Ordem de Fabricação e documentos resultantes:

Rota Produtiva	Setor

4. Matérias primas utilizadas:

Matérias primas
Celulose microcristalina PH 200
Lactose
Estearato de magnésio
Goma arábica
Açúcar
Água purificada
Carbonato de cálcio
Talco
Dióxido de titânio
Polietilenoglicol 6000

5. Programa de Validação**A. Métodos e áreas**

A Validação do processo de limpeza será acompanhada pela inspeção visual e coleta física nos locais selecionados para verificação da eficiência deste processo.

<i>Equipamentos</i>	<i>Áreas (cm²)</i>
Misturador V	56681
Máquina Compressora 1	$2 \times (1281) + 16 \times (38) = 4386$
Drageadeira 2	36644
Área Total	97711 cm²

As técnicas de amostragens/verificações (swab, rinsagem, visual) .

Locais para amostragem:

Título:
PROTOCOLO DE VALIDAÇÃO DE LIMPEZA

Cód. do doc.: PROTVAL 087

Rev.:
00

Data:
10/05/2008

Pág./Total de págs.:
3 de 14

Equipamento	Procedimento de limpeza	Nome da parte	Contato (C) ou não contato (NC)	Método de monitoramento	Volume de água a ser utilizado para a amostragem e posterior leitura em TOC
Misturador V	POP xxx	Tampa (parte interna) 01 tampa	C	Swab (ativo) Rinsagem (detergente)	-
		Bocal inferior (parte interna)	C	Swab (ativo) Rinsagem (detergente)	-
		Parede interna	C	Swab (ativo) Rinsagem (detergente)	20000 ml

O equipamento será limpo e submetido à amostragem e análise para validação de limpeza.

Todo o processo de amostragem e análises serão documentados e o fator de recuperação de swab determinado, este estudo estará contemplado em Protocolo de Validação da Amostragem (swab) específico.

Em adição, amostras serão coletadas para verificar a capacidade do sistema em remover os agentes de limpeza.

O método analítico utilizado para determinação dos resíduos de agente de limpeza será o TOC (*Total Organic Carbon*)

B. Tempo máximo de espera até a limpeza

O tempo máximo de espera entre o final do processo e o início da limpeza será documentado para cada validação. Este estudo de validação somente dará suporte ao tempo avaliado durante este estudo.

Título:
PROTOCOLO DE VALIDAÇÃO DE LIMPEZA
.....

Cód. do doc.: PROTVAL 087

Rev.:
00

Data:
10/05/2008

Pág./Total de págs.:
4 de 14

6. Critério de Aceitação

O equipamento será limpo conforme indicado nos procedimentos listados. Seguindo a execução dos procedimentos escritos, o equipamento será monitorado para os resíduos de ativo, microbiologia e agentes de limpeza. Ver locais de amostragem, em anexo.

O processo de validação de limpeza será considerado satisfatório, se o ativo, a contagem microbológica e o resíduo de agente de limpeza não apresentarem valores maiores que os limites estipulados neste protocolo.

A Validação para cada produto/equipamento será considerada completa quando:

- 1) O procedimento aprovado de limpeza para este equipamento for executado e a inspeção visual não detectar presença de nenhum resíduo.
- 2) A combinação análise de monitoramento para 3 lotes sucessivos para o produto escolhido atenderem os requisitos deste protocolo.
- 3) O monitoramento de agente de limpeza para 3 lotes consecutivos atender a este protocolo.

6. Limites (ver anexo I):

Os critérios para os limites de resíduo nas superfícies são:

- 1) Porcentagem da dose: Máximo 0,1% da dose (dose dividida por um fator de segurança de 1000 – Fator de Segurança para Produtos de Uso Oral) de qualquer produto na máxima dosagem do produto subsequente.
- 2) Porcentagem em peso: Máximo 0.1% (10 ppm) de qualquer produto no lote subsequente.
- 3) Visual: Não pode ser detectado visualmente nenhum resíduo no equipamento.

Ativo:

Contato com o produto: **1,92 ug/cm²**

Sem contato com o produto: **Nenhum resíduo visível**

Título: **PROTOCOLO DE VALIDAÇÃO DE LIMPEZA**

Cód. do doc.: PROTVAL 087

Rev.:
00

Data:
10/05/2008

Pág./Total de págs.:
5 de 14

Agente de limpeza:

Contato com o produto: **3,23 ug/cm² (Ver tabela)**

Sem contato com o produto: Nenhum resíduo visível

Equipamento	Nome da parte	Volume de água a ser utilizado para a amostragem e posterior leitura em TOC	Limite em ppm para o monitoramento do agente de limpeza
Misturador V	Parede interna	20000 ml (deixar girar por 05 minutos e recolher a solução através do bocal inferior)	3,23 ug/cm² Área amostrada = 56681 cm ² Volume de amostragem = 20000ml = 20 kg Resíduo permitido = 3,23 x 56681 = 183,080 mg/área do misturador = 183,080mg/20kg de solução = 9,15 ppm

7. Resumo dos Resultados de Validação

Resultados de validação de limpeza para Produto Cronoplex Drágeas

Data	Lote	Tempo antes da limpeza	Resultado	Resíduo Máximo	Anotado por (iniciais/data)

Resultados de monitoramento de resíduo de agente de limpeza

Agente de limpeza			
Data	Lote	Resultado	Anotado por

Título:
PROCOLO DE VALIDAÇÃO DE LIMPEZA

Cód. do doc.: PROTVAL 087

Rev.:
 00

Data:
 10/05/2008

Pág./Total de págs.:
 6 de 14

			(iniciais/data)

8. Documentos de referência

PMV – Limpeza – Instituto Terapêutico Delta

EC Guideline for Good Drug Manufacturing Practice.

The Merck Index

RDC 79

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

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

Guide to inspections of validation of cleaning processes (July 1993)

Guide to inspections of topical drug products Manufacture, processing or holding of active pharmaceutical ingredients, draft document, FDA, March 1998.

Good Manufacturing Practices for Active Ingredient Manufacturers - August 1996.

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

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

Título:
PROTOCOLO DE VALIDAÇÃO DE LIMPEZA
.....

Cód. do doc.: PROTVAL 087

Rev.:
00

Data:
10/05/2008

Pág./Total de págs.:
7 de 14

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 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.

Título:
PROTOCOLO DE VALIDAÇÃO DE LIMPEZA
.....

Cód. do doc.: PROTVAL 087

Rev.:
00

Data:
10/05/2008

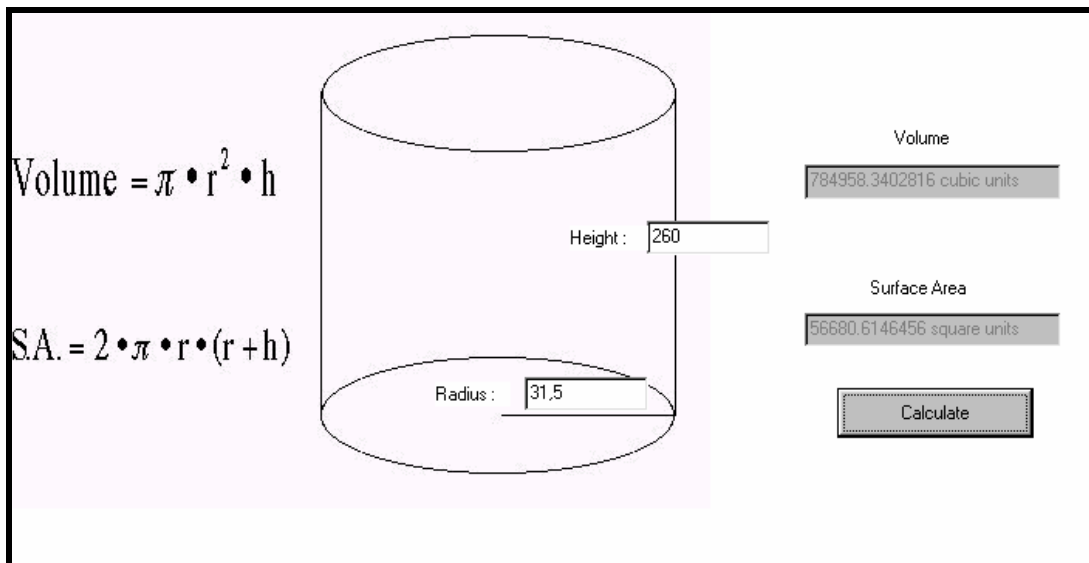
Pág./Total de págs.:
8 de 14

9. Responsabilidades:

Atividade	Responsável
Programa de Validação	
Instrução de Fabricação	
Qualificação dos Equipamentos	
Amostragem	
Controle de Qualidade (físico e químico)	
Relatório de Validação	

10. Anexos
Anexo 1 – Cálculos das áreas dos equipamentos

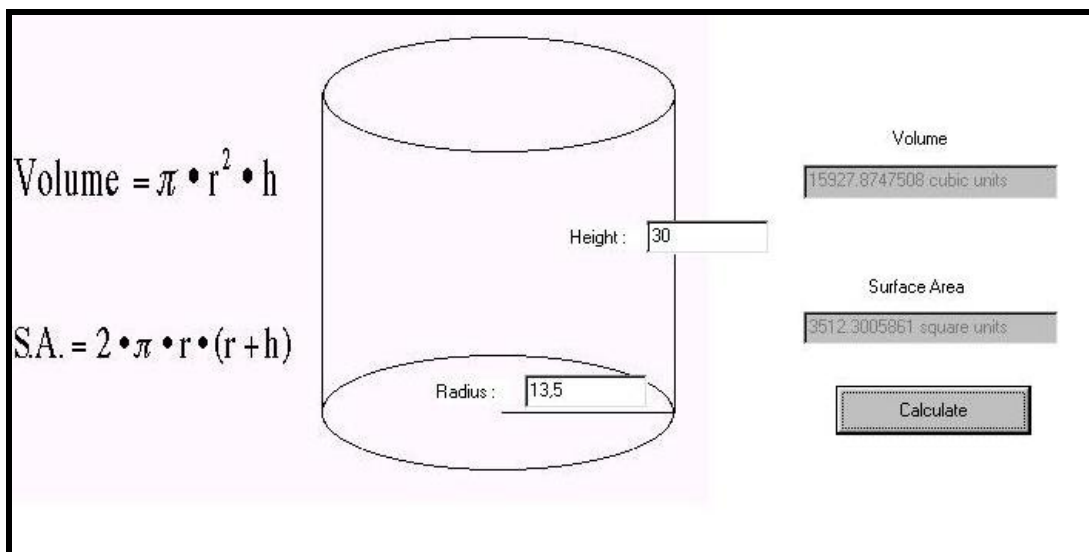
Utilização do software Geometry® para os cálculos de áreas:

Misturador V


$Volume = \pi \cdot r^2 \cdot h$
 $S.A. = 2 \cdot \pi \cdot r \cdot (r + h)$

Height: 260
 Radius: 31,5

Volume: 784958.3402816 cubic units
 Surface Area: 56680.6146456 square units
 Calculate

Compressora
Partes do funil de alimentação


$Volume = \pi \cdot r^2 \cdot h$
 $S.A. = 2 \cdot \pi \cdot r \cdot (r + h)$

Height: 30
 Radius: 13,5

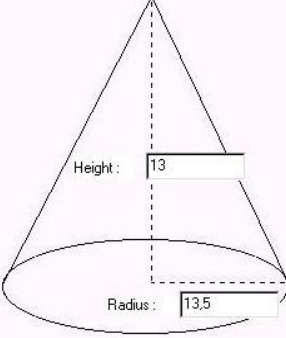
Volume: 15927.8747508 cubic units
 Surface Area: 3512.3005861 square units
 Calculate

r=radius h=height l=slant height

$$l^2 = r^2 + h^2$$

$$l = \sqrt{r^2 + h^2}$$

$$\text{Volume} = \frac{1}{3} \cdot \pi \cdot r^2 \cdot h$$

$$\text{S.A.} = (\pi \cdot r \cdot l) + (\pi \cdot r^2)$$


Height: 13

Radius: 13.5

Volume: 2300.6930196 cubic units

Surface Area: 1281.7763748 square units

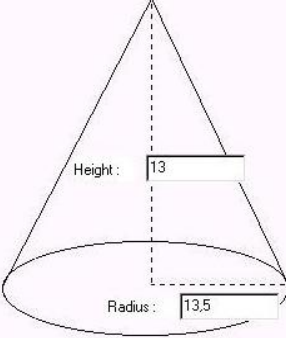
Calculate

r=radius h=height l=slant height

$$l^2 = r^2 + h^2$$

$$l = \sqrt{r^2 + h^2}$$

$$\text{Volume} = \frac{1}{3} \cdot \pi \cdot r^2 \cdot h$$

$$\text{S.A.} = (\pi \cdot r \cdot l) + (\pi \cdot r^2)$$


Height: 13

Radius: 13.5

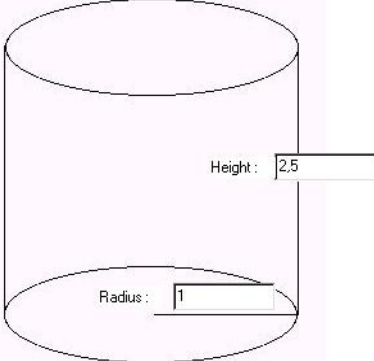
Volume: 2300.6930196 cubic units

Surface Area: 1281.7763748 square units

Calculate

Punções – multiplicar a área por 16

$$\text{Volume} = \pi \cdot r^2 \cdot h$$

$$\text{S.A.} = 2 \cdot \pi \cdot r \cdot (r+h)$$


Height: 2.5

Radius: 1

Volume: 6.2831853 cubic units

Surface Area: 18.8495559 square units

Calculate

Matriz – multiplicar a área por 16

Título: **PROTOCOLO DE VALIDAÇÃO DE LIMPEZA**

Cód. do doc.: PROTVAL 087

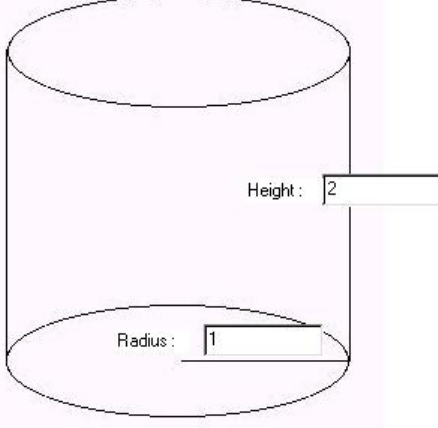
Rev.:
00

Data:
10/05/2008

Pág./Total de págs.:
11 de 14

Volume = $\pi \cdot r^2 \cdot h$

S.A. = $2 \cdot \pi \cdot r \cdot (r+h)$



Volume

6.2831853 cubic units

Surface Area

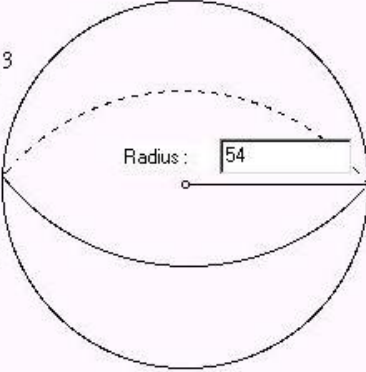
18.8495559 square units

Calculate

Dragadeira

Volume = $\frac{4}{3} \cdot \pi \cdot r^3$

S.A. = $4 \cdot \pi \cdot r^2$



Volume

659583.6606852 cubic units

Surface Area

36643.5367047 square units

Calculate

Área total dos equipamentos = 97711 cm²

Anexo 2 – Folha de Cálculos**1) Informações sobre o ativo que será monitorado**

- A) Determine a mínima dose terapêutica diária da droga que será monitorada (Bisacodil). Fontes de informação podem ser a bula, o Physicians Desk Reference (PDR) e Martindale.

Mínima Dose Terapêutica Diária (mg): 5 mg (D)

- B) Para o produto que será monitorado calcule a superfície de contato com o produto em todos os equipamentos associados ao processo de fabricação.

Equipamento

Misturador V
Compressora
Drageadeira

Total 97711 cm² (Ab)

2) Informações relacionadas ao equipamento

- A) Determine o menor lote (*worst case*) de outro produto que será produzido no equipamento.

Nome do Produto:

Tamanho do lote (kg): 31655 kg (B)

- B) Determine o peso de uma unidade do produto identificado em 2.A.

Peso de uma unidade (g): 0,210 (Uw)

- C) Determine o número de unidades produzidas em um lote do produto identificado em 2.A.

Número de unidades por lote: 150000 (U)

Título: **PROTOCOLO DE VALIDAÇÃO DE LIMPEZA**
.....

Cód. do doc.: PROTVAL 087

Rev.:
00

Data:
10/05/2008

Pág./Total de págs.:
13 de 14

- D) Determine o número máximo de unidades que podem ser prescritas para o produto em 2.A.

Número Máximo de Unidades por Dia (*Daily Dose*): 04 (Dd)

3) Cálculo do Limite baseado na MDTD/100 (Ld):

- A) Calcule o limite baseado no critério MDTD/100 para o produto escolhido.

Obs. – Fator de segurança para produtos de uso oral = 1000

$$Ld = D/1000 * 1/Dd * U/Ab * 1000 = \text{ug/cm}^2$$

Cálculo:

$$5 / 1000 \times \frac{1}{4} \times 150000 / 97711 \times 1000 = \boxed{1,92 \text{ ug/cm}^2}$$

4) Limites baseados no critério de 10 ppm (Lt):

- A) Calcule o limite baseado no critério 10 ppm para o produto escolhido
:

$$Lt = 10 \text{ mg/kg} * B/Ab * 1000 \text{ ug/mg} = \text{ug/cm}^2$$

Cálculo:

$$10 \times 31,655 / 97711 \times 1000 = \boxed{3,23 \text{ ug/cm}^2}$$

5) Determinação do limite:

- A) Anote o limite calculado para MDTD/100 em 3.A.:
B) Anote o limite calculado para 10 ppm em 4.A.:
C) Escolha o limite menor (5.A. ou 5.B.):

1,92 ug/cm²

Título:
PROTOCOLO DE VALIDAÇÃO DE LIMPEZA
.....

Cód. do doc.: PROTVAL 087

Rev.:
00

Data:
10/05/2008

Pág./Total de págs.:
14 de 14

11. Anexos a serem colocados ao relatório:

Anexo 1 – Cópias das documentações dos lotes fabricados

Anexo 2 – Cópia das Especificações do Produto.

Anexo 3 – Cópia dos Métodos de análise utilizados

Anexo 4 – Cópia dos registros do TOC

Anexo 5 – Protocolo de Validação da Amostragem (swab)