

### Aprovação

**Aprovação do protocolo:** A assinatura significa que você revisou e aprova os testes de critérios de aceitação descritos neste protocolo

**Elaborado por:**

Assinatura: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_ Unidade: \_\_\_\_\_

**Revisado por (Área de Validação):**

Aprovação: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_ Unidade: \_\_\_\_\_

**Produção (Supervisão de Líquidos e Pomadas):**

Aprovação: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_ Unidade: \_\_\_\_\_

**Garantia da Qualidade:**

Aprovação: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_ Unidade: \_\_\_\_\_

**Nota:** Esta versão substitui o protocolo anterior versão 1.0 assinado em 7/9/01, devido a mudança nos limites. A mudança foi solicitada devido a dados toxicológicos obtidos para a substância DDac

**Retornar o documento assinado para Garantia da Qualidade – Setor de Validação**

## I. Descrição

Este protocolo refere-se à validação de limpeza do seguinte equipamento:

Tabela 1: Procedimentos de Limpeza

Equipamento	Método de Limpeza	Procedimentos de Limpeza
Sistema COP	COP	SOP 24381 SOP 24382 SOP 24383

Os produtos que serão validados por este estudo de validação de limpeza estão listados abaixo:

Tabela 2: Tabela dos Produtos

PRODUCT TITLE	Código
PRODUTO 1	1128491
PRODUTO 2	1102965
PRODUTO 3	1103680
PRODUTO 4	1105606
PRODUTO 5	1103299
PRODUTO 6	1103264
PRODUTO 7	1100031
PRODUTO 8	1120208
PRODUTO 9	1100088
PRODUTO 10	1102395
PRODUTO 11	1100201
PRODUTO 12	1100203
PRODUTO 13	1120140
PRODUTO 14	1120120
PRODUTO 15	1120155
PRODUTO 16	1108670
PRODUTO 17	1174675
PRODUTO 18	1100256
PRODUTO 19	1125000
PRODUTO 20	1111521
PRODUTO 21	1100508
PRODUTO 22	1100506
PRODUTO 23	1100253
PRODUTO 24	1100509
PRODUTO 25	1100507
PRODUTO 26	1100254
PRODUTO 27	1100255
PRODUTO 28	1100252
PRODUTO 29	1102451
PRODUTO 30	1103059
PRODUTO 31	1120125

## II. Escopo

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.

## III. Projeto do estudo

### 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. Na Tabela 3 constam as partes do equipamento que serão amostradas. A técnica de amostragem/verificação (swab, rinsagem, visual) . O anexo I contém fotos dos locais a serem amostrados..

Tabela 3: Locais para amostragem:

Equipamento	Procedimento de limpeza	Nome da parte	Contato (C) ou não contato (NC)	Método de monitoramento	Número de referência da foto
Partes do COP	SOP 24381	Lid	C	swab	D-1
		Scoop	C	swab	D-1
		SS Elbow	C	swab	D-1
		Stockpot	C	swab	D-1
		Filter Screen	C	swab	D-1
		Funnel	C	swab	D-1
		SOP 24382	SS Pipes	C	swab
	SOP 24383	Lid	C	swab	D-1
		Stockpot	C	swab	D-1
		Bucket	C	swab	D-1

O Produto 31 e o bulk DDAc foram escolhidos como indicadores para esta validação (ver Seção IV). Os itens acima serão manualmente contaminados com pomada (produto 31) ou bulk (DDAc) baseados no funcionamento normal do equipamento. O equipamento será então limpo e submetido a amostragem e análise para validação de limpeza. Todo o processo de amostragem e análise será documentado. Os métodos analíticos utilizados para monitoramento estão listados na tabela 4.

Tabela 4: Métodos de Monitoramento

Product Name	Código	Indicador	SOP:
DDAc bulk	2122000	DDAc	213951
Produto 31	1120125	DDAc	213951

Em adição, amostras serão coletadas para verificar a capacidade do sistema em remover os agentes de limpeza. Os métodos analíticos utilizados para determinação dos resíduos de agente de limpeza estão listados na tabela 5.

Tabela 5: Métodos para determinação de agente de limpeza

Agente de Limpeza	Método
Adept	114610
Sentol	114609

**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.

**C. Tempo máximo de lotes consecutivos processados**

A duração de cada campanha antes da limpeza será documentada. Esta validação somente dará suporte ao tempo ou número de lotes avaliados neste estudo.

**IV. Critério de Aceitação**

O equipamento será limpo conforme indicado nos procedimentos listados na Tabela 3. Seguindo a execução dos procedimentos escritos, o equipamento será monitorado para os resíduos de ativo e agentes de limpeza.

O processo de validação de limpeza será considerado satisfatório, se o ativo 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.

**V. Limites**

O critério para os limites de resíduo de ativo nas superfícies é:

Ativo:

Contato com o produto: Max. 2.25 mcg/ 225 cm<sup>2</sup>  
Sem contato com o produto: Nenhum resíduo visível

Agente de limpeza:

Contato com o produto: Max 225 mcg/ 225 cm<sup>2</sup>  
Sem contato com o produto: Nenhum resíduo visível

Os limites de resíduo foram estabelecidos baseados no pior caso, levando em consideração as variáveis na tabela de comparação (Apêndice II) com variáveis como tamanho de lote, área e dosagem. Os cálculos e critérios asseguram que o procedimento QS 9902 foi cumprido:

- 1) Porcentagem da dose: Máximo 0.1% da dose (dose dividida por um fator de segurança de 1000) 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..

Como demonstrado nos Apêndices II e III utilizando as variáveis para os piores casos os limites foram calculados da seguinte forma:

$$0.1\% \text{ Dose} = 0.0298 \text{ mcg/cm}^2 \text{ (6.7 mcg/225 cm}^2 \text{)}$$

$$10 \text{ ppm da porcentagem em peso} = 3.774 \text{ mcg/cm}^2 \text{ (849 mcg/225 cm}^2 \text{)}$$

O limite de resíduo para este estudo sera de 0.01 mcg/ cm<sup>2</sup>. O limite foi reduzido após avaliação da toxicidade do composto de acordo com o SOP 114384, onde conclui-se que os limites acima são altos para este componente.

O resíduo de agente de limpeza para este estudo será de 1 mcg/cm<sup>2</sup>. Este limite está abaixo do limite de porcentagem em peso de 10 ppm correspondente 3.8 mcg/cm<sup>2</sup> que é tipicamente utilizado como limite.

## **VI. Tabela de Produtos/Indicadores**

Os produtos indicadores serão utilizados para documentar a limpeza adequada do equipamento. Os produtos foram agrupados em avaliação de solubilidade e formulação, e os produtos de limpeza mais difícil são considerados indicadores. O processo de limpeza será então testado através de amostragem nos locais selecionados por swab.

Utilizando este método, uma combinação de produtos/components é validada pela avaliação da limpeza em 3 lotes consecutivos onde os resultados obtidos forem considerados aceitáveis. Para detalhes ver Apêndice II.

Baseado na solubilidade da droga informada no Apêndice II, o indicador primário para a validação será o Produto 31, código 1120125. Este produto foi escolhido devido à baixa solubilidade do princípio ativo, experiência dos operadores, e pela regra geral, de que pomadas são de limpeza mais difícil do que cremes e líquidos.



## VII. Resumo dos Resultados de Validação

Tabela 6: Resultados de validação de limpeza para Produto 31/DDAc

SOP 24381						
Data	Lote	Lotes de campanha	Tempo antes da limpeza	Resultado	Resíduo Máximo	Anotado por (iniciais/data)

Tabela 7: Resultados de validação de limpeza para Produto 31/DDAc

SOP 24382						
Data	Lote	Lotes de campanha	Tempo antes da limpeza	Resultado	Resíduo Máximo	Anotado por (iniciais/data)

Tabela 8: Resultados de validação de limpeza para Produto 31/DDAc

SOP 24383						
Data	Lote	Lotes de campanha	Tempo antes da limpeza	Resultado	Resíduo Máximo	Anotado por (iniciais/data)

Verificação das utilidade (PW) :  
(Qualificação do sistema)

Nome \_\_\_\_\_

Signature/Date \_\_\_\_\_

Dados verificados por:

Print Name \_\_\_\_\_

Signature/Date \_\_\_\_\_

Tabela 9: Resultados de monitoramento de resíduo de agente de limpeza SOP 24381

SENTOL			
Data	Lote	Resultado	Anotado por (iniciais/data)

ADEPT			
Data	Lote	Resultado	Anotado por (iniciais/data)

Tabela 10: Resultados de monitoramento de resíduo de agente de limpeza SOP 24382

SENTOL			
Data	Lote	Resultado	Anotado por (iniciais/data)

ADEPT			
Data	Lote	Resultado	Anotado por (iniciais/data)

Tabela 11: Resultados de monitoramento de resíduo de agente de limpeza SOP 24383

SENTOL			
Data	Lote	Resultado	Anotado por (iniciais/data)

ADEPT			
Data	Lote	Resultado	Anotado por (iniciais/data)

Data de verificação:

Nome \_\_\_\_\_

Assinatura/Data \_\_\_\_\_



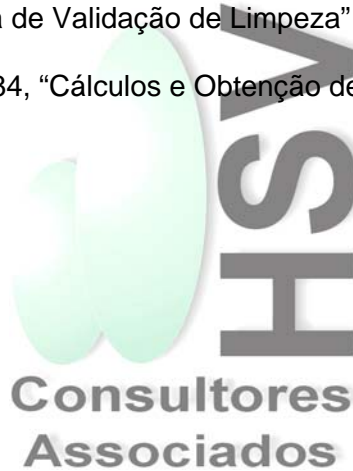
### **VIII.Documentação de Suporte**

A. Procedimentos de Limpeza

Os procedimentos de limpeza estão listados na Tabela 1 e cópias serão anexadas neste protocolo (ver Apêndice V).

B. Referências

1. Procedimento QS 9902.01, "Validação de Limpeza e Monitoramento"
2. VMP 21, "Programa de Validação de Limpeza"
3. Procedimento 14384, "Cálculos e Obtenção de Aprovação para os Limites de Monitoramento"



Apêndice I: Fotografia dos locais a serem amostrados:



## Apêndice II: Tabela de Propriedades/Solubilidades/Limites

Produto	Código	Indicador	MTDD (mg)	Unidade	Max Daily Dose (units)	Lote (kg)	Lote (L)	Max Doses dia/ lote	Solubilidade água (mg/mL)
PRODUTO 7	1100031	CPX	600	2.5g	1	280		112000	> 100
PRODUTO 9	1100088	HCX	20	1g	5	900		180000	< 0.09
PRODUTO 11	1100201	N/A (No API)	***	1mL	30	4960	3768	125587	N/A
PRODUTO 12	1100203	N/A (No API)	***	1mL	30	4960	3768	125587	N/A
PRODUTO 28	1100252	DMHBr	1.25	1mL	40	4500	3600	90000	17.5
		PEHCl	3.75						> 100
		CMX	1						> 100
PRODUTO 23	1100253	DMHBr	1.25	1mL	40	4500	3600	90000	17.5
		PEHCl	3.75						> 100
		CMX	1						> 100
PRODUTO 26	1100254	PEHCl	3.75	1mL	40	4300	3739	93475	> 100
PRODUTO 27	1100255	PEHCl	3.75	1mL	40	4500	3600	90000	17.5
		DMHBr	1.25						> 100
PRODUTO 18	1100256	MXN	10	1g	5	3000		600000	13
PRODUTO 22	1100506	PE HCl	3.75	1mL	40	4500	3600	90000	> 100
		CMX	1						> 100
PRODUTO 25	1100507	DMHBr	1.25	1mL	40	4597	3600	90000	17.5
		PEHCl	3.75						> 100
PRODUTO 21	1100508	PEHCl	3.75	1mL	40	4500	3600	90000	> 100
		CMX	1						> 100
PRODUTO 24	1100509	DMHBr	1.25	1mL	40	4597	3600	90000	17.5
		PEHCl	3.75						> 100
PRODUTO 10	1102395	HAC	5	1g	5	1500		300000	< 0.09
PRODUTO 29	1102451	PM HCl	50	1mL	40	1825	1800	45000	65.5
PRODUTO 2	1102965	NBNa	60	1mL	40	1893	1893	47325	> 100
PRODUTO 30	1103059	DDAc	0.5	1g	3	400		133333	< 0.09
PRODUTO 6	1106264	CPX	600	1g	5	900		180000	> 100
PRODUTO 5	1103299	CPX	600	1g	5	900		180000	> 100
PRODUTO 3	1103680	NMS	4	1mL	50	4164	3785	75700	> 100
PRODUTO 4	1105606	CPX	600	1g	5	1500		300000	> 100
PRODUTO 16	1108670	LM HCl	75	1mL	12	379	379	31583	> 100
PRODUTO 20	1111521	TTCHCl	60	1mL	7.5	379	379	50533	0.79
PRODUTO 14	1120120	DDAc	0.5	1g	3	230		76667	< 0.09
PRODUTO 31	1120125	DDAc	0.5	1g	4	775		193750	< 0.09
PRODUTO 13	1120140	DDAc	0.5	1g	3	230		76667	< 0.09
PRODUTO 15	1120155	DDAc	0.5	1g	4	230		57500	< 0.09
PRODUTO 8	1120208	HCAc	5	1g	5	1500		300000	< 0.09
PRODUTO 19	1125000	NMS	4	1g	5	200		40000	> 100
		IFAc	1						0.17
		TTN HCl	5						> 100
PRODUTO 1	1128491	CPX	600	1mL	6	2127	1893	315500	> 100
PRODUTO 17	1174675	MGAc	50	1g	1	3916	3700	3916000	0.3
<b>Worst Case Variables</b>		<b>Surface Area = 530,000 (Mod 1)</b>		<b>0.5</b>		<b>200</b>		<b>31583</b>	<b>&lt; 0.09</b>
		1g/application							
		5g (estimated normal usage)							

\*\*\* = no active pharmaceutical ingredient

MTDD's based on human exposure - info obtained from tox assessment memos

$$1/1000 \text{ Dose Limit} = 0.001 * \text{MTDD} * [\text{Max Daily Doses/Batch}] / \text{Surface Area} * 1000 \text{ } (\mu\text{g}/\text{mg})$$

$$= 0.001 * 0.5 * 31583 / 530000 * 1000 = 0.0298 \text{ } \mu\text{g}/\text{cm}^2 \text{ or } 6.7 \mu\text{g} / 225\text{cm}^2$$

$$10 \text{ ppm Limit} = 10 \text{ mg}/\text{kg} * \text{Batch Size (kg)} / \text{Surface Area} * 1000 \text{ } \mu\text{g}/\text{mg} = 10 * 200 / 530000 = 3.77 \text{ } \mu\text{g}/\text{cm}^2 \text{ or } 849 \text{ } \mu\text{g} / 225 \text{ cm}^2$$

## Apêndice III: Áreas da superfície dos equipamentos

### Mod 1

Equipamento	Nome do equipamento	Área (cm2)
Fluid Mfg or Oint. Holding Tank	Mfg/Hldg Tank - 4000 L	155,000
Filling Line	F/O Filling Line	60,000
Room, Misc. Parts	Room - KFO Mod 1	10,000
Mfg Kettle	Mfg Kettle - 400 Gal.	67,000
Koruma 3500 L SSM	Koruma 3500 L SSM	238,000
Total		<b>530,000</b>

### Mod 2

Equipamento	Nome do equipamento	Área (cm2)
Fluid Mfg or Oint. Holding Tank	Mfg/Hldg Tank - 1000 L	57,132
Filling Line	F/O Filling Line	60,000
Room, Misc. Parts	Room - KFO Mod 2	10,000
Mfg Kettle	Mfg Kettle - 400 Gal.	67,000
Koruma 900 L SSM	Koruma 900 L SSM	61,200
Total		<b>255,332</b>

### Mod 3

Equipamento	Nome do equipamento	Área (cm2)
Fluid Mfg or Oint. Holding Tank	Mfg/Hldg Tank - 1000 L	57,132
Filling Line	F/O Filling Line	60,000
Room, Misc. Parts	Room - KFO Mod 3	10,000
Mfg Kettle	Mfg Kettle - 25 Gal.	11,345
Koruma 300 L SSM	Koruma 300 L SSM	58,414
Total		<b>196,891</b>

### Mod 4

Equipamento	Nome do equipamento	Área (cm2)
Liquifier	Liquifier	258,000
Filling Line	F/O Filling Line	60,000
Room, Misc. Parts	Room - KFO Mod 4	10,000
Fluid Tank	Fluid Tank	155,000
Lobe Pump	Lobe Pump	3,336
Filter Cart	Filter Cart	4,800
Total		<b>491,136</b>

## Apêndice IV: Desvios

Os seguintes desvios foram observados durante a execução deste protocolo:



## Apêndice V: Procedimentos de Limpeza

