

Métodos e Sistemas de Limpeza, Sanitização e Esterilização de Instalações Farmacêuticas para fabricação de líquidos e semi sólidos



Rodolfo Cosentino

O Item 19.1.6 da Resolução RDC 134 da ANVISA diz: “Deve-se realizar a validação de todos os processos de fabricação e atividades de suporte, incluindo as operações de limpeza”.

Rodolfo Cosentino
Fone: +55 11 5531-2716
E-mail rodolfo.cosentino@terra.com.br

INTRODUÇÃO

Não existe nenhuma instalação farmacêutica para fabricação de líquidos ou semi-sólidos, sejam eles estéreis ou não, que não tenha pelo menos um procedimento de limpeza para seus equipamentos e suas instalações.

Dependendo das exigências BPF's (Boas Práticas de Fabricação) para os diferentes tipos de produtos fabricados (orais, injetáveis, gotas, cutâneos, tópicos, etc.) e a metodologia de produção, será necessário implementar métodos e sistemas para atingir um estado de limpeza, sanitização ou esterilização que atenda tais exigências.

A própria ANVISA explicita na sua Resolução RDC 134:

“Atenção especial deve ser dada à validação dos processos, dos ensaios de controle e dos **procedimentos de limpeza**”.

“As instalações devem ser localizadas, projetadas, construídas, adaptadas e mantidas de forma que sejam adequadas às operações a serem executadas. Seu projeto deve minimizar o risco de erros e **possibilitar a limpeza** e manutenção, de modo a evitar a contaminação cruzada, o acúmulo de poeira e sujeira ou qualquer efeito adverso que possa afetar a qualidade dos produtos”.

Ao longo deste artigo, estaremos apresentando os diversos métodos disponíveis e os sistemas físicos e procedimentos aplicáveis a cada um.

MÉTODOS MAIS COMUNS DE LIMPEZA, SANITIZAÇÃO E ESTERILIZAÇÃO

Podemos dividir estes métodos seguindo o critério da exigência de grau de limpeza.

Muitas vezes apenas é necessário fazer uma remoção parcial do produto remanescente no sistema, já que estamos frente a uma campanha de vários lotes de fabricação do mesmo produto que não exige descontaminações sucessivas antes de começar o lote seguinte, e pelo que o novo lote utilizara os mesmos ingredientes, é suficiente implementar apenas uma Lavagem ou Enxágüe do tipo WIP (Washing in Place), já que não existirá nem contaminação cruzada nem contaminação por outros elementos alheios a formulação.

É muito comum a utilização de métodos de limpeza por arraste (PIG) em instalações de fabricação de semi-sólidos.

Com este método é possível aproveitar ao máximo o produto remanescente dentro de tubulações.

Já quando precisamos atender as normas BPF de “Limpo”

devemos utilizar um método mais rígido, e de acordo com a definição do conceito de “Clean” na norma ASME BPE-2002, devemos garantir a eliminação de qualquer tipo de sujeira, resíduos ou contaminantes que possam afetar ou adulterar o produto ou processo..

Devemos ainda lembrar que toda limpeza, sanitização ou esterilização considerada “In Place” significa “Limpeza interna de uma peça ou equipamento sem relocação ou desmontagem”. Por ultimo, quando as exigências são totalmente rígidas, é necessário propiciar uma esterilização nos equipamentos e instalações, já que o produto deverá ser fabricado em condições estéreis dentro de um médio com ausência de vida.

Conforme a Resolução RDC 134 da ANVISA, os equipamentos utilizados na produção de produtos estéreis, devem ser escolhidos de forma que possam ser esterilizados por vapor, por calor seco ou por outro método. Ainda explicita que o método de esterilização utilizando óxido de etileno só deve ser usado quando nenhum outro método for viável. Esta esterilização pode ser atingida através de utilização de vários métodos, procedimentos ou agentes tais como:

- Agentes químicos tais como Cloro, Ácido Peracético, Peróxido de Hidrogênio, etc.

- Termicamente, utilizando calor seco ou úmido.
- Ozônio.
- Raios Ultravioletas.

Os métodos mencionados acima atingem padrões sanitários diferentes, devendo, portanto ser especificado que método será utilizado em cada instalação.

Muitas vezes estes métodos poderão ser aplicados isoladamente ou combinados de acordo com as exigências do produto a ser fabricado.

Como resumo podemos dividir estes métodos em:

- Sistema de lavagem " Washing in Place" – WIP.
- Sistema de lavagem por arraste - FIG.
- Sistema lavagem "Cleaning in Place" – CIP.
- Sistema de esterilização térmico "Steam in Place" – SIP.
- Sistema de esterilização não térmico.

VALIDAÇÃO DOS MÉTODOS DE LIMPEZA, SANITIZAÇÃO E ESTERILIZAÇÃO

Como já mencionamos acima, a ANVISA exige que os métodos e procedimentos utilizados sejam validados.

Transcrevemos abaixo apenas algumas das exigências da agência:

“Antes que qualquer processo de esterilização seja adotado, deve ser comprovada a sua eficácia e sua adequabilidade, no sentido de que sejam atingidas as condições de esterilização desejada em todos os pontos de cada tipo de carga a ser processada. Essa validação deve ser repetida em intervalos periódicos, pelo menos anualmente, e sempre que tiverem sido feitas mudanças significativas na carga a ser esterilizada ou no equipamento. Os resultados devem ser registrados”.

“A validação dos processos é um requerimento adicional as "Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos", portanto, é de aplicação geral para todos os medicamentos.

“Deve-se realizar a validação de todos os processos de fabricação e atividades de suporte, **incluindo as operações de limpeza**”.

Isto significa que todas as instalações envolvidas nos sistemas que proporcionam tais estados de sanitariedade, sejam devidamente qualificadas.

Este artigo não tem a pretensão de aprofundar em procedimentos de qualificação ou validação, porém, é necessário mencionar que tanto o método quanto a implementação do sistema deverá ser projetado seguindo estritamente as Especificações dos Requerimentos do Usuário – ERU ou comumente denominado “User Requirement’s – URS” que necessariamente deverão ser definidas pelo fabricante, já que ele é quem melhor conhece o seu produto final, os seus ingredientes e as características físico-químicas especiais que determinarão qual o elemento crítico a ser limpo, e quais as condições que deverão ser eliminadas dos sistemas para inibir crescimentos microbiológicos indesejáveis.

O fabricante ainda deverá definir o Plano Mestre de Validação (PMV) - Protocolo de Validação que é o “Documento da empresa que descreve as atividades a serem realizadas no processo de validação, incluindo **os critérios de aceitação para a aprovação de um processo de produção ou de parte do mesmo**”.

PROJETO DOS SISTEMAS

A eficiência dos diferentes métodos de limpeza, sanitização e esterilização, vai depender de três fatores principais:

- Projeto adequado dos equipamentos e instalações, permitindo um desempenho otimizado da ação de limpeza, sanitização ou esterilização.
- Distribuição dos agentes de limpeza, sanitização ou esterilização em forma uniforme e total nos equipamentos e instalações a serem atingidas.
- Atingir os parâmetros físico-químicos exigidos pelos procedimentos qualificados em todos os pontos dos equipamentos e instalações.

Estes três itens estão intimamente ligados a uma análise econômica do investimento e ao estado das instalações quando elas são existentes.

Na maioria dos casos, o projetista deverá incorporar técnicas diferentes a cada instalação, já que os equipamentos fabricados há mais de 10 anos (que é a situação mais comum de se encontrar nas fábricas), nem sempre foram projetados para atender as exigências e necessidades de FIG, CIP ou SIP. Estaremos apresentando uma descrição de cada um dos sistemas, com ênfase nos fatores descritos para que o leitor possa avaliar qual é o mais adequado as suas instalações.