

Sistemas de Limpeza WIP (Washing in Place) e CIP (Clean-in-place) Instalações Sanitárias para fabricação de líquidos e semi-sólidos – Primeira parte

Rodolfo Cosentino



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

Clean-in-place significa “Limpeza interna de uma peça ou equipamento sem relocação ou desmontagem” - Clean significa “Livre de sujeira, resíduos, detergentes ou quaisquer contaminantes que possam afetar ou adulterar o produto ou processo”.

INTRODUÇÃO

A limpeza é um dos fatores mais importantes na qualidade final dos produtos manufaturados.

A operação de limpeza deve ser sempre a última etapa de um processo de fabricação para assegurar que o próximo lote será fabricado sem contaminações.

SEMPRE devemos começar e terminar a produção com um sistema limpo.

As definições dadas pela norma ASME BPE 2002 são:

“Clean: Livre de sujeira, resíduos, detergentes ou quaisquer contaminantes que possam afetar ou adulterar o produto ou processo”.

“Clean-in-place: Limpeza interna de uma peça ou equipamento sem relocação ou desmontagem. O equipamento é limpo, porém, não necessariamente esterilizado. A limpeza é feita normalmente com ácido, cáustico ou uma combinação de ambos, com enxágüe final com água de qualidade injetável”.

Na realidade, o enxágüe final deverá ser feito com água da mesma qualidade que a utilizada para a produção. A norma ASME BPE 2002 se refere à água de qualidade injetável devido a que a própria norma trata de biotecnologia e nestas instalações a água utilizada para

produção será de qualidade não inferior a WFI.

O ISPE acrescenta:

“O projeto de um sistema CIP deve considerar o consumo de água para o volume de operação, efluentes químicos e biológicos e energia requerida para limpar um dado circuito, peça ou equipamento”.

Durante o desenvolvimento do projeto de uma instalação deverá se pensar não apenas na limpeza propriamente dita, mais também as condições necessárias para atingir essa qualidade de assepsia.

Se considerarmos os elementos principais que existem numa instalação para fabricação de líquidos, os reatores e tanques são o “coração” da manufatura onde aparecem os maiores riscos de contaminação provocados principalmente por dois motivos:

1. Contaminação direta das superfícies em contato com o produto devido ao ambiente que o circunda (ar ambiente, operadores, material de embalagens de matéria prima, etc.).

Este tipo de contaminação pode ser evitado quando a produção é feita em tanques com tecnologia adequada para produzir na condição de “fechados”, que significa que os tanques e reatores não serão abertos depois de serem limpos em nenhuma

etapa da fabricação ou transferência de produto.

Sem dúvida que o custo dos tanques e reatores com tecnologia para produzir em condição de “fechados” é maior que o custo de tanques “abertos”. No obstante isto, os benefícios deste tipo de equipamentos se vê refletido na redução do investimento nas salas limpas, nos custos operativos e ainda existirá um ganho enorme na qualidade e segurança da produção.

2. Contaminação cruzada provocada por resíduos de substancias no interior dos mesmos devido a uma lavagem deficiente. Esta contaminação somente pode ser eliminada assegurando uma limpeza efetiva e com procedimento validado.

PROJETO DE UM SISTEMA DE LIMPEZA CIP

Para ter sucesso no projeto de uma instalação “cleanable” devemos considerar algumas regras básicas:

1. Execute SEMPRE um projeto que acompanhe as recomendações das Boas Práticas de Fabricação (cGMP). (Figura 1).

2. NUNCA interligue fisicamente em forma permanente os circuitos de limpeza de equipamentos e tubulações de processo com os circuitos de fabricação sem uma barreira de bloqueio, tal como uma válvula de duplo assento ou duas válvulas de assento simples com drenagem atmosférica intermediária. (Figura 2).
3. NUNCA deixe pontos mortos maiores que 2 diâmetros nos circuitos de limpeza.
4. ASSEGURE uma drenagem total por gravidade dos sistemas de limpeza e processo.
5. Verifique SEMPRE a existência de uma separação segura entre os circuitos de limpeza e processo.
6. Projete o sistema com a menor quantidade de elementos possíveis. Cada um deles é um foco de contaminação.
7. Na limpeza de tanques e reatores, certifique-se que a vazão de alimentação é levemente menor que a capacidade de escoamento natural ou a vazão de sucção da bomba de drenagem para garantir a condição de tanque seco “não inundado” e que a atomização por “spray ball” provoca uma ação mecânica eficiente na superfície atingida. A norma BSME BPE 2002 recomenda uma vazão mínima 2 m³/h por metro linear de circunferência para tanques ou reatores cilíndricos verticais e 360 l/h por metro quadrado de área interna para tanques cilíndricos horizontais com uma atomização mínima equivalente ao terço superior da circunferência.
8. Calcule as velocidades de limpeza de tubulações de acordo com as recomendações normativas para garantir um fluxo turbulento (numero de Reynolds superior a Re>80.000) e uma ação mecânica de remoção de resíduos das paredes dos tubos, válvulas, acessórios, etc. A norma ASME BPE 2002 recomenda utilizar uma velocidade não inferior a 1,5 m/s.
9. Especifique apenas elementos que comprovadamente tem a característica de serem “cleanables”. Os exemplos mais claros podem ser vistos nas válvulas utilizadas no sistema de limpeza e processo. Mesmo que por questões sanitárias seja permitida a utilização de válvulas mais baratas, a eficácia da limpeza dependerá da geometria interna das mesmas. Podemos assegurar que uma válvula do tipo diafragma tem uma capacidade muito alta de ser limpa, enquanto que em uma válvula tipo esfera é quase impossível eliminar completamente os resíduos devido a sua configuração e montagem. Por outro lado, uma válvula borboleta ou de pistão são relativamente fáceis de limpar. A sua instalação dependerá da exigência de sanitariedade da instalação de processo. Mesmo que as válvulas formem parte do sistema de limpeza, quando tem a possibilidade de entrar em contato com o produto manufaturado, deverão SEMPRE acompanhar a especificação mais rígida.
10. Reduza o máximo possível a rugosidade das superfícies em contato com o produto a fim de minimizar a aderência de substâncias nas paredes. (Figura 3).
11. Assegure um procedimento de solda adequado à instalação. Sem nenhuma dúvida, o procedimento de solda Orbital Automático é o mais indicado para este tipo de instalações.
12. Não esqueça dos problemas ambientais que os rejeitos da limpeza poderão causar. Verifique quais os produtos que deverão ser removidos e qual o seu efeito no sistema de drenagem industrial ou Sistema de Tratamento de Efluentes. Muitas vezes é necessário prever uma Estação de tratamento dedicada aos efluentes do sistema de limpeza antes de enviá-los para a rede industrial. Deverá ser verificada a eventual emissão de gases ou vapores provenientes do circuito, principalmente quando se trabalha com sistemas de limpeza aquecidos com tanques atmosféricos e respiros dentro de salas fechadas.
13. Execute um projeto que proteja as pessoas de serem expostas aos produtos de limpeza já que na sua maioria são ácidos ou bases muito agressivas.
14. Projete uma instalação que permita uma flexibilidade adequada às necessidades de limpeza com simultaneidade de produção em áreas que não estão sendo limpas.
15. Definir a seqüência das etapas de limpeza visando uma validação menos dolorosa, sem surpresas e de fácil conclusão. Lembre-se que para validar o sistema deverão ser testados os pontos mais críticos, portanto, projete para que os pontos a serem testados sejam de fácil acesso.
16. Não exagere na automação do sistema. Ela pode se tornar uma armadilha. Sempre que possível utilize operações manuais

suportados por Procedimentos Operacionais Padrão que garantam a segurança, a repetibilidade e a confiabilidade.

SISTEMA DE LIMPEZA WIP

O sistema de lavagem WIP (Washing in Place) é largamente utilizado quando as instalações são existentes e os componentes não foram fabricados com tecnologia adequada para receber o CIP.

Também é utilizado em circunstâncias em que a limpeza final não é crítica e quando as exigências de limpeza não são severas já que não comprometerão a qualidade do produto manufaturado. Os ciclos de limpeza WIP são exatamente os mesmos que os ciclos limpeza de CIP, porém, com menor efetividade. Quando a limpeza final deve responder a exigências assépticas, a lavagem final é completada manualmente pelos operadores de produção que garantirão a remoção total de sujeiras, resíduos, detergentes ou quaisquer contaminantes do interior dos sistemas de produção.

ANVISA - RDC 134

Veja a seguir apenas alguns dos parágrafos da RDC 134 que fazem referência a **limpeza** ou a condição de “limpo”. Isto mostra claramente a importância de ter uma instalação que permita executar um CIP efetivo e adequado com produto manuseado.

B. PRIMEIRA PARTE:

Gerenciamento da Qualidade na Fabricação de Medicamentos: filosofia e elementos essenciais.

5. Validação

5.1. Os estudos de validação constituem parte essencial das BPF e, portanto, devem ser

conduzidos de acordo com protocolos pré-definidos.

Deve ser mantido relatório escrito com o resumo dos resultados obtidos e das conclusões. Os processos e procedimentos devem ser estabelecidos, de acordo com os resultados do estudo de validação e devem sofrer revalidações periódicas, para que seja assegurado que os mesmos permaneçam capazes de atingir os resultados planejados. *Atenção especial deve ser dada à validação dos processos, dos ensaios de controle e dos procedimentos de limpeza.*

11. Instalações

11.1.3. *As instalações utilizadas na fabricação de medicamentos devem ser projetadas e construídas de forma a possibilitar a limpeza adequada.*

11.5.6. *As tubulações, luminárias, pontos de ventilação e outras instalações, devem ser projetadas e instaladas de modo a facilitar a limpeza.*

12. Equipamentos

12.1. Os equipamentos devem ser projetados, construídos, adaptados, instalados, localizados e mantidos de forma a facilitar as operações a serem realizadas. O projeto e a localização dos equipamentos devem minimizar os riscos de erros e *permitir limpeza e manutenção adequadas de maneira a evitar a contaminação cruzada*, acúmulo de poeira e sujeira e, em geral, evitar todo efeito que possa influir negativamente na qualidade dos produtos.

12.7. *Os processos de limpeza e lavagem dos equipamentos não devem constituir fonte de contaminação.*

14. Documentação

14.7.2. A fórmula mestra/padrão deve incluir:

f) os métodos (ou referência aos mesmos) a serem utilizados no preparo dos principais equipamentos, como **limpeza**

(*especialmente após mudança de produto*), montagem, calibração e esterilização;

14.11.9 Devem estar disponíveis Procedimentos Operacionais Padrão e registros das ações desenvolvidas para as atividades de fabricação e quando apropriado, das conclusões dos seguintes aspectos:

c) manutenção, **limpeza** e sanitização;

14.11.12. Devem existir procedimentos escritos que atribuam as responsabilidades relacionadas a sanitização e que descrevam com detalhes os cronogramas, os métodos, os equipamentos e os **materiais de limpeza a serem utilizados, bem como as instalações a serem limpas**. Os procedimentos descritos devem ser cumpridos.

B. SEGUNDA PARTE:

Boas Práticas na Produção e Controle de Qualidade

15. Boas práticas de produção

15.2.4. A ocorrência de contaminação cruzada deve ser evitada através de técnicas apropriadas ou de medidas organizacionais, tais como:

a) produção em áreas segregadas (por exemplo, produtos penicilânicos, vacinas, preparados bacteriológicos vivos e determinados produtos biológicos) ou em campanhas (separação no tempo), *acompanhadas de processos de limpeza e descontaminação, devidamente validados;*

e) *utilização de procedimentos validados de limpeza e de descontaminação;*

f) *utilização de um "sistema fechado de produção";*

h) *utilização de rótulos indicando o estado de limpeza nos equipamentos.*

C. TERCEIRA PARTE:

Diretrizes suplementares

18. Produtos biológicos

18.5.24 A contaminação cruzada deve ser evitada através da adoção de qualquer uma das

seguintes medidas ou de todas elas:

18.5.24.5. *limpar e descontaminar cuidadosamente os equipamentos;*

19. Validação dos Processos de Fabricação

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

19.5.2. *Outros aspectos da produção devem ser validados, incluindo as utilidades (água, ar, nitrogênio, energia elétrica, etc.) além das operações de suporte, como limpeza e sanitização de equipamentos e instalações.* O treinamento adequado e motivação do pessoal são pré-requisitos para uma validação bem sucedida.

19.9. *O Plano Mestre de Validação e o relatório de validação devem incluir um resumo do relatório de estabilidade do produto, da validação dos procedimentos de limpeza e dos métodos analíticos.*

PRINCÍPIOS DA LAVAGEM CIP

Na língua inglesa existe uma definição muito prática para os princípios fundamentais de operação de um sistema CIP conhecido como “Princípio dos quatro T”. Cada uma delas representa uma ação ou efeito necessário para atingir um nível de limpeza adequado:

Temperature = Efeito Térmico
Turbulence = Efeito Mecânico

Tiration = Efeito Químico

Time = Duração do Efeito

Cada um destes parâmetros é efetivo para remoção de determinado tipo de sujeira ou substância. Não existe um único efeito capaz de propiciar uma limpeza total em forma independente. Sempre é necessário combinar os efeitos para conseguir uma limpeza efetiva.

Existem elementos que são mais fáceis de remover aumentando a temperatura tais como as gorduras ou açúcares que são facilmente removíveis a altas temperaturas. Por outro lado existem grandes quantidades de produtos que emulsionam a altas temperaturas.

Mesmo não sendo uma regra universal, sabemos que quando a temperatura utilizada na limpeza é igual ou superior a 30 °C, por cada 1 °C de aumento da temperatura, a eficiência melhora aproximadamente 5%.

A manutenção de velocidades que gerem fluxos com regime turbulento colabora enormemente na remoção da sujeira por arraste dentro das tubulações.

O mesmo ocorre pelo impacto acelerado do fluido de limpeza nas paredes dos tanques e reatores.

Quimicamente também é possível remover substâncias aderidas às paredes interiores do sistema de produção. Cada elemento tem uma reação mais favorável aos diferentes tipos de solventes, tais como as proteínas ou gorduras que são mais fáceis

de remover em meios ácidos do que com detergentes ou água assim como os açúcares são de muito fácil dissolução em água e minerais em água ou detergentes e os materiais orgânicos em meios alcalinos. Também deve ser considerada a concentração dos solventes a fim de manter o princípio ativo sem saturação até que a última partícula do elemento a ser removido tenha sido eliminada.

O tempo de contato entre o fluido de limpeza e o elemento a ser removido é determinante para estabelecer a eficiência da limpeza. Quanto maior for o tempo de ação, melhor será o resultado.

Uma combinação equilibrada de tempo e efeitos é o que determinará a qualidade da limpeza.

REGULAMENTOS E NORMAS DE REFERÊNCIA

- Resolução RDC nº 134 de 13 Julho de 2001 – DOU de 16/07/01 - ANVISA
- ASME BPE 2002 - Bioprocessing Equipment.
- Code of Federal Regulations, Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, 21 CFR, Part 210 & 211, current Good Manufacturing Practices (cGMP).

