

Implicações da rdc 48/2013 para a validação de limpeza em indústrias cosméticas

Cristiane Alves Moreira¹
Carina Rau²

¹Licenciada em Química pela Universidade Católica de Brasília. Aluna de especialização em Vigilância Sanitária IFAR/PUC.

²Orientadora: Farmacêutica Industrial pela Universidade Federal do Paraná- UFPR; Mestre em Ciências Farmacêuticas pela UFPR.

RESUMO

A indústria de higiene pessoal, perfumaria e de cosméticos apresentou um crescimento nos últimos 17 anos, tornando-se um setor importante para a economia brasileira, e vem demonstrando perspectivas de continuar crescendo nos próximos anos com a abertura de novos mercados e seguimentos. A ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) é responsável por regular o setor, e no ano de 2013 publicou a RDC (Resolução da Diretoria Colegiada) nº 48, que versa sobre as boas práticas de fabricação (BPF) em indústria cosmética. Para o cumprimento das BPF é necessário que seja feita a validação de limpeza, metodologia analítica, sistemas informatizados, sistema de água e de processo. O foco deste artigo é abordar a validação de limpeza, por garantir a qualidade do produto final. A validação de limpeza é a evidência documentada de que os procedimentos de limpeza removem resíduos a níveis pré-determinados de aceitação, levando em consideração fatores tais como tamanho do lote, dose, toxicologia e tamanho do equipamento a ser limpo. A validação tem, portanto, um papel importante no cumprimento das BPF, impactando diretamente no controle e garantia da qualidade, além de promover uma melhoria do processo gerando ganho de produtividade, menor incidência de desvios, maior racionalização das atividades desenvolvidas e criação de bases sólidas para o desenvolvimento de programas de treinamento.

PALAVRAS-CHAVES: Boas práticas de fabricação; validação de limpeza; sanitizantes.

ABSTRACT

The industry of personal hygiene, perfumery and cosmetics grew in the last 17 years, becoming an important sector for the Brazilian economy, and has demonstrated prospects for continued growth in the coming years with the opening of new markets and segments. ANVISA (National Health Surveillance Agency) is responsible for regulating the sector, and in 2013 published the RDC (Board Resolution) number 48, which deals with the good manufacturing practices (GMP) in the cosmetic industry. To comply with GMP is necessary the cleaning, analytical methodology, information systems, and process water system validation is done. The focus of this article is to address the cleaning validation to ensure the quality of the final product. The cleaning validation is a documented evidence that the cleaning procedures to remove waste predetermined levels of acceptance, taking into account factors such as lot size, dose, toxicology and size of equipment to be cleaned. Validation, therefore, has an important role in meeting the GMP, impacting directly on the control and quality assurance, and promote an improved process generating productivity gains, lower incidence of deviations, further rationalization of the activities and creating solid foundations for development of training programs.

KEYWORDS: Good manufacturing practices; cleaning validation; sanitizers.

1 INTRODUÇÃO

Produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes são preparações constituídas por substâncias naturais ou sintéticas, de uso externo nas diversas partes do corpo humano, pele, sistema capilar, unhas, lábios, órgãos genitais externos, dentes e membranas, mucosas da cavidade oral, com o objetivo exclusivo ou principal de limpá-los, perfumá-los, alterar sua aparência e/ou corrigir odores corporais e/ou protegê-los ou mantê-los em bom estado (ANVISA, 2014b).

Os cosméticos, de acordo a RDC (Resolução da Diretoria Colegiada) nº 04 de 30 de janeiro de 2014, podem ser enquadrados em quatro categorias: produtos de higiene, cosmético, perfume e produto de uso infantil. Pelo grau de risco que oferecem são classificados em grau 1 (produtos com risco mínimo) e grau 2 (aqueles com risco potencial), visando a finalidade do uso do produto, áreas do corpo abrangidas, modo de usar e cuidados a serem observados quando de sua utilização. Os produtos grau 1 são produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes e se caracterizam por possuírem propriedades básicas ou elementares, cuja comprovação não é inicialmente necessária e não requeiram informações detalhadas quanto ao seu modo de usar e suas restrições de uso, devido às características intrínsecas do produto, podendo a sua comercialização ocorrer após a publicidade no portal da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária); já produtos de grau 2 são produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes que possuem indicações específicas, cujas características exigem comprovação de segurança e/ou eficácia, bem como informações e cuidados, modo e restrições de uso, sua comercialização somente poderá ocorrer a partir da concessão do registro publicado em Diário Oficial da União (ANVISA, 2014b).

Os cosméticos podem causar reações adversas, como: a) reações irritativas: imediatas (ex: hidróxido de sódio) ou acumulativa (ex: tensoativos); b) reações alérgicas ou sensibilizantes: dermatite de contato (ex: por princípios ativos, veículos, conservantes) ou granuloma alérgico (ex: zircônio); c) dermatites por fotossensibilização: fototoxia ou

fotoalergia; reações sistêmicas: por inalação (ex: fragrâncias) ou por absorção cutânea (ex: persulfato de amônio); d) reações físicas e outras: por oclusão (ex: foliculite por óleos); ação carcinogênica (CHORILLI et al., 2006).

Em dezembro de 2005 a ANVISA publicou a RDC 332/2005, que trouxe a obrigação das empresas e fabricantes de cosméticos implantarem um sistema de cosmetovigilância. A partir desta resolução as empresas fabricantes e importadoras ficaram obrigadas a notificar e investigar todos os eventos adversos relacionados ao uso do produto cosméticos. De acordo com a ANVISA, cosmetovigilância é a atividade que consiste em observar e analisar os eventos adversos dos produtos cosméticos disponíveis no mercado de modo a tomar medidas pertinentes, de acordo com a relação de causa estabelecida (ANVISA, 2012).

Segundo o Guia para avaliação da segurança de produtos cosméticos elaborado pela ANVISA, o responsável por um produto cosmético deve empregar recursos técnicos e científicos suficientemente capazes de reduzir possíveis danos aos usuários, ou seja: formular o produto com ingredientes referenciados que sejam os mais seguros possíveis; especificar uma margem de segurança entre o nível de risco e o nível de uso do produto; informar ao consumidor, da maneira mais clara possível, facilitando o uso correto do produto; além de seguir as Boas Práticas de Fabricação e Controle (ANVISA, 2012).

A indústria de higiene pessoal, perfumaria e de cosméticos vem crescendo nos últimos 17 anos, principalmente devido ao aumento da expectativa de vida, expansão da classe C (aumento da renda per capita), modernização das fábricas e os ganhos da produtividade. Apresenta um crescimento de 10% ao ano, tendo passado seu faturamento de R\$ 4,9 bilhões em 2006 para R\$ 34 bilhões em 2012 (ABIHPEC, 2013).

O Brasil ocupa a terceira posição do ranking no mercado mundial de higiene pessoal, perfumaria e cosmético, é o primeiro consumidor em perfumes e desodorantes, sendo que importa 75% desses produtos da Argentina devido ao melhor preço e qualidade. É o segundo em produtos para cabelos masculinos, infantis, depilatórios e para

banho, e espera-se que ultrapasse os Estados Unidos em 2017 no consumo de produtos para cabelo. É o terceiro em produtos para higiene e maquiagem e quarto em produtos para pele. Importam dos Estados Unidos cremes para pele (24,2%), da França, fragrâncias (54,2%), da China, escovas de dente (23,1%), do México e Alemanha, dentifrícios (15,5% e 38,6%), segundo dados do Caderno de Tendências 2014-2015 da Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos (ABIHPEC, 2013).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é o órgão responsável pela fiscalização e autorização de funcionamento de empresas que produzem, distribuem ou importem produtos de higiene pessoal, perfumaria e cosméticos no Brasil, e também pelo registro destes produtos, tendo sido criada pela lei nº 9782, de 26 de janeiro de 1999. É uma agência reguladora caracterizada pela independência administrativa, estabilidade de seus dirigentes durante o período de mandato e autonomia financeira. A gestão da ANVISA é responsabilidade de uma Diretoria Colegiada, composta por cinco membros, estando vinculada ao Ministério da Saúde por um contrato de gestão (ANVISA, 2014a).

A ANVISA exige, através de resoluções, que as indústrias de produtos relacionados à vigilância sanitária cumpram as boas práticas de fabricação (BPF), que são requisitos gerais que o fabricante de produtos deve aplicar às operações de fabricação de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes de modo a garantir a qualidade e segurança dos mesmos (CRQ-IV, 2008).

O novo e atual regulamento de BPF para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes é a RDC nº 48, de 25 de outubro de 2013. Esta norma, publicada no Diário Oficial da União (DOU) nº 209, de 28 de outubro de 2013, está alinhada a outras normas da ANVISA e ao ordenamento jurídico do MERCOSUL. Com essa publicação, foi revogada a Portaria 348/97, que era anterior à criação da Agência e a Portaria GMC MERCOSUL nº 19/11. O novo regulamento, além de modernizar as normas existentes, mudou a lógica de inspeção ao reorganizar os tópicos a serem abordados e por fim o roteiro de inspeção. O foco é a avaliação do risco e o fortalecimento do gerenciamento da qualidade (ANVISA, 2013a; 2013b).

Para que seja garantida a qualidade e a segurança dos produtos, as BPF recomendam que seja feita validação de limpeza, da metodologia analítica (quando se tratarem de metodologias que não se encontrem codificadas em Normas e outra bibliografia internacional de referência), dos sistemas informatizados, do sistema de água e de processos. A validação desses processos será obrigatória a partir de três anos a contar da publicação da RDC nº 48/13, ou seja, 28 de outubro de 2016, sendo o descumprimento infração sanitária. De acordo com a RDC nº 48/13 da ANVISA, validação é a ação documentada, conduzida para estabelecer e demonstrar que um processo ou procedimento conduz necessária e efetivamente ao objetivo requerido (ANVISA, 2013b).

Este trabalho tem como objetivo principal demonstrar a importância da validação de limpeza em indústria cosmética e o impacto na qualidade e segurança do produto final. Além disso, como objetivos específicos, sugerir e aplicar um modelo de Validação de Limpeza de modo a auxiliar empresas do setor cosmético na implementação do Plano Mestre de Validação.

2 METODOLOGIA

Trata-se de um artigo de revisão de literatura de trabalhos científicos que enfocam o tema em questão publicados nos últimos 10 anos. A pesquisa foi realizada na internet em sites de pesquisa como Scielo, Portal da Capes, Google Acadêmico, Bireme, artigos e trabalhos disponíveis em sites de Universidades, além de pesquisas em manuais publicados pela ANVISA. As palavras-chaves utilizadas foram: Boas práticas de fabricação; validação de limpeza; sanitizantes.

3 DISCUSSÃO

3.1 Limpeza

Limpeza é o processo de remoção de sujidades e detritos de uma superfície ou equipamento utilizando água e detergente, devendo preceder a sanitização. Já a sanitização é o processo utilizado para a redução do número de microrganismos viáveis a níveis aceitáveis em uma superfície ou equipamento limpo, sendo os sanitizantes mais utilizados o álcool 70% e o hipoclorito de sódio (ANVISA, 2013c).

O processo de fabricação de produtos cosméticos consiste em diversas reações químicas. Em geral, quando uma contaminação ocorre nos processamentos iniciais de fabricação de um insumo, a probabilidade da contaminação permanecer no produto final isolado é potencialmente pequena ou nula, uma vez que ainda serão executadas várias etapas de reações e de purificação. O nível de limpeza necessário para assegurar que o produto esteja em níveis aceitáveis de contaminação por substâncias provenientes do processo de produção varia de acordo com a criticidade da etapa produtiva e da próxima substância a ser fabricada no mesmo equipamento, sendo três níveis de limpeza de acordo com o Guia de validação da ANVISA, listados na Tabela 1 (ANVISA, 2013c).

Deve haver procedimentos de limpeza para cada peça do equipamento e para cada processo. Se um procedimento de limpeza for adequado para mais de um produto, somente é necessário um POP (procedimento operacional padrão) para as peças dos equipamentos envolvidos. É importante que o desenho do equipamento seja avaliado detalhadamente em conjunto com os resíduos do produto que deverão ser removidos. Os agentes de limpeza e as técnicas de limpeza a ser utilizada também devem ser avaliados (ANVISA, 2013c).

Os procedimentos devem ser suficientemente detalhados para evitar quaisquer inconsistências durante o processo de limpeza, devendo incluir parâmetros do equipamento a ser avaliado, sua identificação, dificuldade de limpeza de todas as áreas, propriedades dos materiais e desmontagem do equipamento quando necessário. Devem-

se estabelecer parâmetros dos agentes de limpeza, utilizar preferencialmente produtos utilizados no processo, se possível não utilizar detergentes, verificar sua solubilidade, risco potencial de danos a saúde e ao meio ambiente. Avaliar os tipos de resíduos, limites de limpeza, solubilidade e duração das campanhas. Também deverá ser descrita a técnica de limpeza, se será feita manualmente, automática ou semi-automática e o números de ciclos de limpeza e o tempo (ANVISA, 2013c).

A reprodutibilidade do processo de limpeza deve ser assegurada e mantida após a validação, incluindo na documentação o detalhamento dos níveis e procedimentos de limpeza, inspeção visual do equipamento e procedimento para proteção do equipamento contra contaminação após a limpeza e sanitização (ANVISA, 2013c).

Tabela 1 - Níveis de limpeza

NÍVEL	ABRAGÊNCIA DA LIMPEZA	VALIDAÇÃO DA LIMPEZA
2	Substâncias passíveis de serem transferidas do lote anterior são críticas, dessa forma a limpeza é necessária até que o limite determinado da quantidade transferida seja alcançado.	Essencial
1	Substâncias passíveis de serem transferidas do lote anterior são menos críticas sendo que a limpeza deve reduzir a quantidade potencial transferida para um limite menos severo do que o necessário para o nível 2.	De não obrigatória a necessária (Limites menores de produtos transferidos aceitáveis).
0	Somente limpeza bruta, se as substâncias passíveis de serem transferidas do lote anterior não são críticas.	Não necessária

Fonte: ANVISA, 2013c.

3.2 Validação

Segundo o dicionário Aurélio validar é declarar ou tornar válido (DICIONÁRIO DO AURÉLIO, 2014); de acordo com a RDC nº 48/13 da ANVISA, validação é a ação documentada, conduzida para estabelecer e demonstrar que um processo ou procedimento conduz necessária e efetivamente ao objetivo requerido (ANVISA, 2013a); a FDA (Food and Drug Administration) conceitua validação como sendo uma evidência

documentada de que um sistema se encontra em grau de fazer aquilo que se propõe de forma consistente e dentro das especificações e atributos de qualidade preestabelecidos e que somente uma documentação clara e evidente pode assegurar um alto nível de segurança a um processo específico, afim de que este esteja em grau de produzir de maneira constante e uniforme um produto com correspondência a suas especificações e características de qualidade (FDA, 2000). A ABNT (Associação Brasileira de Normas e Técnicas) NBR ISO 9001:2008, que estabelece regras para implantar um sistema de gestão da qualidade, preconiza que todos os processos que não podem ser verificados por medição ou monitoramento antes da saída do lote, sejam validados, para a ISO 9001 a validação demonstra a sua capacidade de atingir os objetivos planejados (ABNT, 2008).

São três os tipos de validação: a validação prospectiva, conduzida antes do início da inserção de um produto na linha de produção e comercialização, seja ele novo ou produto já em linha que tenha sofrido modificações significativas no seu processo de fabricação; a validação retrospectiva, que toma como base de dados, o histórico de produção de lotes pgressos, somente produtos fabricados por muito tempo na empresa podem ser validados por esta metodologia devendo se basear no mínimo, nas informações de 20 a 40 lotes consecutivos; e a validação concorrente, conduzida contemporaneamente ao processo produtivo e distribuição do produto, aplica-se a produtos já a venda no mercado, mas que não possuam dados suficientes para suportar uma abordagem de validação retrospectiva (ANVISA, 2013b).

A validação de limpeza é a evidência documentada de que os procedimentos de limpeza removem resíduos a níveis pré-determinados de aceitação, levando em consideração fatores tais como tamanho do lote, dose, toxicologia e tamanho do equipamento a ser limpo. Contempla todos os processos de limpeza da indústria, os equipamentos de produção, linhas de envase, containers, salas de produção, depósito de matéria prima, e outras áreas que estejam ligadas à produção e guarda de matéria prima, embalagens e produto acabado (ANVISA, 2013c).

3.3 Planos de Validação

É um documento escrito que enumera todos os aspectos a serem abordados na validação. Neste documento deve constar o protocolo de validação, responsabilidades, documentação correlata, detalhamento sobre os processos, equipamentos e materiais utilizados, métodos analíticos e sua validação, desvios em relação aos outros lotes precedentes, programas de treinamento, proteção dos equipamentos limpos, explicação racional dos limites de aceitação, inspeção dos equipamentos limpos antes da validação, prazo máximo de limpeza e etiquetagem e registro e conservação dos documentos produzidos (ANVISA, 2013c).

O plano mestre de validação (PMV) é um documento que resume totalmente a filosofia, intenções e abordagens para serem usadas com o propósito de proporcionar o desempenho adequado. “Este documento deve orientar para o planejamento e preparação de todos os trabalhos de validação, de forma ordenada, estruturada e previamente acordada entre os envolvidos” (ROKEMBACH, 2004).

O plano mestre de validação de maneira clara, resumida e informativa, identifica quais itens estão sujeitos à validação, define a natureza e extensão dos testes que se espera fazer para cada item, resume os protocolos e procedimentos a serem seguidos para realizar a validação, descreve as responsabilidades funcionais e relata os requisitos definidos para documentar os resultados obtidos e a aprovação do trabalho, conforme aponta a Tabela 2 (ROKEMBACH, 2004).

Um plano mestre de validação é simplesmente uma lista de todos os estudos que validam um processo de fabricação e a questão do que e como validar aparecem quando cria-se este plano. Executar o Plano Mestre de Validação garante que seus estudos cobrem todos os aspectos importantes do processo (ROKEMBACH, 2004).

Tabela 2 – Conteúdo do Plano Mestre de Validação.

ITENS	CONTEÚDO
Introdução	Escopo (abrangência) das operações cobertas pelo PMV Orientações para a validação, procedimentos e padrões.
Estrutura Organizacional para as atividades de validação	Pessoal responsável pelo trabalho de validação, documentos, aprovação.
Planta/Processo/descrição do produto	Incluir justificativa para a abrangência do trabalho de validação planejado
Operações específicas do projeto em questão	Operações específicas do projeto em questão
Lista de Produtos/Processos/sistemas a serem validados	Tabela de todos os itens críticos e abordagem selecionada para validação
Critérios-chave de aprovação	Critérios-chave de aprovação
Formato da documentação	Formato da documentação
Procedimentos operacionais padrão requeridos	Procedimentos operacionais padrão requeridos
Planejamento e Programação	Inclui qualificação do pessoal necessário e treinamento
Controle de mudanças	Controle de mudanças

Fonte: ROKEMBACH, 2004 adaptado.

3.4 Modelo de Validação de Limpeza

A validação de um processo de limpeza se inicia, portanto, com a confecção do plano mestre de validação, que serve de base para o desenvolvimento de todo o programa de validação da empresa, buscando explicitar o entendimento de todas as atividades a ser desenvolvido, assim como, determinar as responsabilidades não só sobre estas atividades, como também, por todo o processo de validação propriamente dito, de acordo com o apresentado na Tabela 2. Este documento deve trazer o diagrama do fluxo de produção, equipamentos a serem limpos, análise crítica do processo de limpeza, procedimento analítico utilizado e técnica de amostragem, formato do protocolo de validação de limpeza, recursos envolvidos e qualificação do pessoal, definição de critérios a serem aplicados para novos produtos e protocolos de suporte (ANVISA, 2013c).

Deve ser validado também o tempo limite entre a conclusão do processo de fabricação e o início da limpeza. Deve haver métodos específicos de análise para se

adequar ao processo de validação, devendo ser comprovada a sensibilidade dos mesmos. Técnicas de amostragem específicas devem ser desenvolvidas para cada caso específico. Quimicamente devem ser analisados os resíduos de princípio ativo, resíduos de excipientes, produtos de degradação, resíduos de detergente e/ou sanitizantes. Microbiologicamente deve-se analisar água, valor D (tempo de redução decimal - tempo necessário para a uma dada temperatura se reduzir o número de microrganismos a 90%) e curva de descontaminação (ANVISA, 2006).

3.4.1 Protocolo de Validação de limpeza

O objetivo deste documento é descrever o processo a ser seguido quando for executado o procedimento de limpeza e constar outras informações pertinentes ao processo. O protocolo de validação é um documento escrito que define e detalha as partes críticas do processo de produção, estabelece a maneira como o programa de validação deverá ser conduzido e, lista critérios para uma validação bem sucedida (ROKEMBACH, 2004).

Nele deverá constar a descrição do objetivo do trabalho, pessoa responsável em executar o procedimento de limpeza, descrição do produto ou grupo de produtos a serem removidos e identificação do equipamento detalhada, os agentes de limpeza e o procedimento de limpeza detalhado. Deverá constar também os pontos críticos do processo de fabricação, o desenvolvimento de critério de aceitação (pior caso, qual ativo deve ser monitorado), tipo de amostragem, método de análise utilizado e sua validação, avaliação dos resultados e indicação das ações eventualmente necessárias, conclusões e aprovação final do protocolo, conforme se observa na Tabela 3. Uma sanitização total periódica também deverá ser prevista no protocolo de validação (ANVISA, 2013c).

Tabela 3 - Conteúdo do protocolo de validação

ITENS	CONTEÚDO
Objetivo	Descrição clara breve e precisa do objetivo do relatório de validação.
Responsabilidades	Pessoa responsável por executar cada atividade.
Descrição dos equipamentos	Descrição detalhada do equipamento em questão e seus pontos crítico.
Procedimentos e Métodos	Inspeção visual; Verificação dos POP envolvidos; Testes de validação: Calibração dos instrumentos de controle.
Crítérios de aceitação	Deve descrever o estudo dos limites de aceitação.
Referências	Referências bibliográficas utilizadas.
Histórico	Data de elaboração do documento, data e descrição de alterações e mudanças do protocolo.
Relatório Final	Vide Tabela 4.
Aprovação	Cita a pessoa responsável pela elaboração do protocolo de validação e a responsável pela aprovação do protocolo. A RDC 48/13 cita a garantia da qualidade como responsável pela aprovação do mesmo.

Fonte: ROKEMBACH, 2004 adaptado.

3.4.2 Relatório de Validação

No relatório de validação deverá constar as referências dos procedimentos, os resultados dos testes físicos e químicos, limites de aceitabilidade dos testes, recomendações de acordo com os resultados e informações relevantes, aprovações das conclusões e desvios do protocolo, de acordo com a Tabela 4 abaixo. Isto garantirá a credibilidade dos resultados do estudo (ANVISA, 2006).

Tabela 4 - Conteúdo do relatório de validação.

ITENS	CONTEÚDO
Título	Título do Relatório
Objetivo	Descrição clara breve e precisa do objetivo do relatório de validação.
Materiais e método	Descreve o desenvolvimento do estudo, materiais, métodos, amostragem e os testes realizados.
Apresentação e análise dos resultados	Descreve os resultados dos testes aplicados por meio de gráficos e tabelas e outras ferramentas.
Conclusão e Aprovação	Este tópico deve conter as conclusões, após as comparações com os critérios de aceitação. Em relação à aprovação, deve constar quem preparou o documento (membros da equipe), quem aprovou o mesmo (garantia da qualidade), data e assinatura dos responsáveis.

Fonte: ROKEMBACH, 2004 adaptado.

3.5 Técnicas de Amostragem

Usualmente são utilizados dois métodos de amostragem para realização da validação de limpeza de um equipamento onde foi fabricado um produto cosmético: a rinsagem e o esfregaço (swab). A escolha do método de amostragem dependerá dos critérios de aceitação e das limitações do método relativas à superfície a ser amostrada (ANVISA, 2013c).

A técnica do swab facilita a extração de resíduos secos e insolúveis, permitindo o estabelecimento do nível de contaminação por área, estabelecendo onde o procedimento precisa ser melhorado e se realmente os pontos críticos correspondem às expectativas. Possibilita a recuperação do contaminante a partir de áreas onde a água de rinsagem teve contato deficiente. Para a aplicação desta técnica a área a ser amostrada deve permitir livre acesso ao operador (ANVISA, 2006).

O solvente e o material do Swab não devem ser fonte de contaminação adicional ou interferir na metodologia analítica. A porcentagem de recuperação do ativo por parte do Swab deve ser estabelecida utilizando um estudo de recuperação que mimetiza exatamente o procedimento utilizado na prática (mesmo Swab, placa com o mesmo tipo de aço do equipamento, definição da área) (ANVISA, 2006).

A rinsagem permite a amostragem de grandes áreas e de áreas de difícil acesso como bicos de envase, tubulações e pequenas peças (sendo uma vantagem) ocorrendo após a limpeza do equipamento ter sido finalizada. O equipamento de produção sofre vários ciclos e no último enxague é escolhido um solvente apropriado para a recuperação do resíduo para sua quantificação. Pode-se assumir que a quantidade do resíduo é igual da última lavagem, podendo este ser determinado por métodos analíticos (ANVISA, 2013c).

3.6 Definições de critérios e limites de aceitação

Pior caso é o resíduo que deve ser monitorado por ser considerado o mais crítico. Os critérios que podem ser utilizados pela indústria para avaliar o pior caso podem ser: dificuldade de limpeza do equipamento, solubilidade em determinado solvente, alta toxicidade, baixos limites de aceitação.

Os limites de aceitação para a validação de limpeza são os padrões e especificações com os quais o procedimento de limpeza deve ser confrontado para demonstrar a eficácia de remoção de princípios ativos, excipientes ou detergentes do equipamento ou área, garantindo ainda que a presença de microrganismos se encontre abaixo dos limites pré fixados. Estes critérios/limites de aceitação serão determinados com base nos seguintes pontos: tipo de produção (estéril, sólido, cosmético), tipo de limpeza (manual ou automática), natureza do produto (potência, toxicidade, solubilidade, alergenicidade) (ANVISA, 2006).

De acordo com o guia "Validação de limpeza para farmoquímicas" da ANVISA, pode-se agrupar os produtos em matrizes, avaliar o pior caso em cada grupo e efetuar a validação de limpeza na situação de pior caso. O primeiro passo para a construção de uma matriz é a determinação de grupos e subgrupos de onde será selecionado o pior caso. Como os equipamentos não são exclusivos para a produção de um único produto, cada equipamento pode ser considerado como um elemento dentro da matriz, estabelecendo-se o pior caso dentro deste grupo de acordo com os produtos produzidos neste equipamento (ANVISA, 2013c).

Podem-se agrupar as substâncias produzidas semelhantes em mesmo equipamento, quando a indústria possui mais de um equipamento, de acordo com as suas características físico-químicas e similaridade no procedimento de limpeza, estabelecendo-se o pior caso do grupo, para ser efetuada a validação.

Em equipamentos onde são produzidas substâncias diferentes, e há mais de um procedimento de limpeza, pode-se criar grupos utilizando os critério de mesmos

procedimento operacional de limpeza e mesmo solvente, solubilidade e propriedades físico-químicas semelhantes.

Antes de se buscar verificar o atendimento dos limites de aceitação, o procedimento de limpeza deve observar que nenhum resíduo deve ser detectado visualmente após a limpeza, e a quantidade limite da substância deve ser detectável pelo método analítico proposto. Após sua finalização, o método de limpeza deve garantir a completa remoção do agente de limpeza e que não mais de 0,1% da dose normal terapêutica do produto fabricado poderá estar presente na dose máxima terapêutica do produto processado posteriormente após a limpeza (ANVISA, 2006).

Caso este critério não seja aplicável por alguma razão, utiliza-se não mais de 10 ppm de cada produto pode ser detectado nos produtos posteriormente fabricados após limpeza, 10 mg de produto por quilo de produto posteriormente fabricado. Caso se considere o uso do produto e sua via de administração tem-se: produtos de uso tópico (0,1 - 0,01%), produtos de uso oral (0,01-0,001%) e produtos estéreis (0,001- 0,0001%) (ANVISA, 2006).

Nestes limites devemos considerar ainda o volume do lote fabricado, anterior e o posterior, assim como a área do equipamento utilizado. Quando se considera a toxicidade do produto, pode-se ter como limite de aceitação a chamada NOEL (non observable effective level) que é calculada dividindo-se a dose ativa mais baixa do fármaco em questão por um fator de segurança, em geral 40, de acordo com o tamanho do lote (ANVISA, 2006).

O processo de validação deve ser reavaliado sempre que houver mudanças na metodologia de limpeza, mudança no processo de limpeza, mudança ou adição de um novo produto e mudança ou aquisição de novo equipamento.

Inicia-se a execução da validação de limpeza com a determinação do procedimento de limpeza mais apropriado para cada equipamento e resíduo a ser removido, definindo qual detergente e sanitizante mais apropriado, se a limpeza será manual ou automática,

CIP (clean in place) ou COP (clean out place). O próximo passo é o desenvolvimento e validação dos métodos de amostragem (esfregaço ou rinsagem), determinando a porcentagem de recuperação e os parâmetros de metodologia analítica. Avalia-se a superfície dos equipamentos, determinando o pior caso para ser realizado o swab e escolher o solvente apropriado para a rinsagem. Feito isso, se define tamanho do equipamento e o número de lotes em casos de produção em campanha. Deve-se elaborar o protocolo de validação para cada equipamento e determinar quais resíduos devem ser limpos. Neste deverá constar uma introdução, escopo, equipamentos a ser limpo, procedimento de limpeza, procedimentos de amostragem, procedimentos analíticos, limites de limpeza/aceitação e os critérios de aceitação para a validação. Um relatório de validação deve ser elaborado detalhando os resultados fundamentados e detalhes técnicos, os níveis de aceitação de cada equipamento e resíduo, a periodicidade e os critérios de revalidação de cada processo.

4 CONCLUSÃO

Os produtos cosméticos podem desencadear reações adversas, por uso inadequado, teor de substâncias tóxicas ou irritantes acima do nível aceitável, como os produtos de limpeza e sanitizantes. A RDC nº 04/14 exige testes de eficácia e efetividade e registro apenas para os produtos de grau 2, sendo que os produtos de grau 1 devem ser notificados no site da ANVISA. Para diminuir os riscos e evitar o aparecimento de reações, é necessário garantir a qualidade e segurança do cosmético, através da validação de todos os processos que envolvam a sua produção e estocagem.

A RDC nº 48/2013 trouxe a exigência da validação dos sistemas de água, de limpeza, metodologia analítica e sistemas informatizados, sendo o prazo para elaboração desses protocolos de um ano a contar da publicação da norma, ou seja, agora em outubro deste ano. O prazo para a realização dos estudos de validação é de três anos, ou seja, outubro de 2016. Este trabalho buscou auxiliar as indústrias cosméticas em relação à validação e

suas modalidades, apresentando um roteiro a ser seguido especificamente para validação de limpeza, visto que a RDC nº 48/2013 traz a exigência da mesma, mas não cita como deve ser procedida.

A validação de limpeza é, portanto, uma obrigação da RDC nº 48/2013, que trata das boas práticas de fabricação em indústria cosmética. A sua importância consiste em evitar contaminações cruzadas, provenientes de lotes anteriores e resíduos do processo de limpeza (detergentes e solução de enxague), e a contaminação microbiológica. Somente a validação garante que o processo de limpeza pode assegurar que os resíduos se encontrem em limites aceitáveis pré-determinados.

A validação tem, dessa forma, um papel importante no cumprimento das boas práticas de fabricação, impactando diretamente no controle de qualidade e garantia da qualidade, além de promover uma melhoria do processo gerando ganho de produtividade, menor incidência de desvios, maior racionalização das atividades desenvolvidas, redução dos níveis dos estoques de segurança e criação de bases sólidas para o desenvolvimento de programas de treinamento, redução de perdas de produção e resíduos, diminuindo o impacto causado no meio ambiente.

REFERÊNCIAS

ABIHPEC - Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos.

III Caderno de Tendências 2014-2015: Higiene Pessoal - Perfumaria - Cosméticos, 2013.

ABIHPEC, ABDI, SEBRAE. Disponível em: <http://www.abihpec.org.br/ABIPECH_Livro-de-Tendencias.pdf>. Acesso em: 01 mai. 2014.

ABNT - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR/ISO 9001: 2008 Sistema da qualidade** - Modelo para garantia da qualidade em projeto, desenvolvimento, produção, instalação e serviços associados. Rio de Janeiro: ABNT, 2008.

ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Guias relacionados à garantia de qualidade**, 2006. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/eb33c500474580fd8d1ddd3fbc4c6735/guias_qualidade.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em: 19 set. 2014.

ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Guia para a avaliação de segurança de produtos cosméticos**. 2ª Ed. 2012. Disponível em:<<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/anvisa+portal/anvisa/sala+de+imprensa/menu+-+noticias+anos/2012+noticias/lancamento+2+edicao+do+guia+de+avaliacao+de+seguranc+a+de+cosmeticos>>. Acesso em 16 out. 2014.

ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Resolução - RDC nº 48, de 25 de outubro de 2013**. Aprova o Regulamento Técnico de Boas Práticas de Fabricação para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes, e dá outras providências. Brasília, 2013a.

ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Saneantes e cosméticos têm novos regulamentos de boas práticas**, 2013b. Disponível em:<<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/anvisa+portal/anvisa/sala+de+imprensa/assunto+de+interesse/noticias/saneantes+e+cosmeticos+tem++novos+regulamentos+de+boas+praticas>>. Acesso em: 01 mai. 2014.

ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Guia de validação de limpeza para farmoquímicas**. 2013c. Disponível em <

<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/2443e9804f1af51ea138bdc88f4b6a31/Guia+de+valida%C3%A7%C3%A3o+de+limpeza+para+Farmoqu%C3%ADmicas.pdf?MOD=AJPERES>>. Acesso em: 19 set. 2014.

ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Apresentação**. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/institucional/anvisa/apresentacao.htm>>. Acesso em: 01 mai. 2014a.

ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Resolução – RDC nº 04 de 30 janeiro de 2014**. Dispõe sobre os requisitos técnicos para a regularização de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes e dá outras providências. 2014b.

CHORILLI, Marlus. et al. Toxicologia dos Cosméticos. **Rev. Latin American Journal of Pharmacy**. São Paulo, V. 26, p. 144-154. Agosto de 2006. Disponível em: <<http://www.luzimarteixeira.com.br/wp-content/uploads/2010/05/toxicologia-dos-cosmeticos.pdf>>. Acesso em: 16 out. 2014.

CRQ IV - CONSELHO REGIONAL DE QUÍMICA DA IV REGIÃO. **Manual de cosmetovigilância**. São Paulo: CRQ IV, 2008. Disponível em: <<http://www.crq4.org.br/downloads/ManualCosmetovigilancia.pdf>>. Acesso em: 01 mai. 2014.

DICIONÁRIO DO AURÉLIO. **Validar**. Disponível em: <<http://www.dicionariodoaurelio.com/validar>>. Acesso em: 02 out. 2014.

FDA - Food and Drug Administration (USA). **Guide to inspections validation of cleaning processes.** 2000. Disponível em:

<<http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/InspectionGuides/ucm074922.htm>>. Acesso em: 06 out. 2014.

ROKEMBACH, Cecília de Fátima Queiroz. Proposta para elaboração de um plano mestre de validação de processos farmacêuticos. 2004. Monografia (Mestrado em Engenharia de produção) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre. Disponível em: <http://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/6800?locale=pt_BR>. Acesso em: 03 out. 2014.