

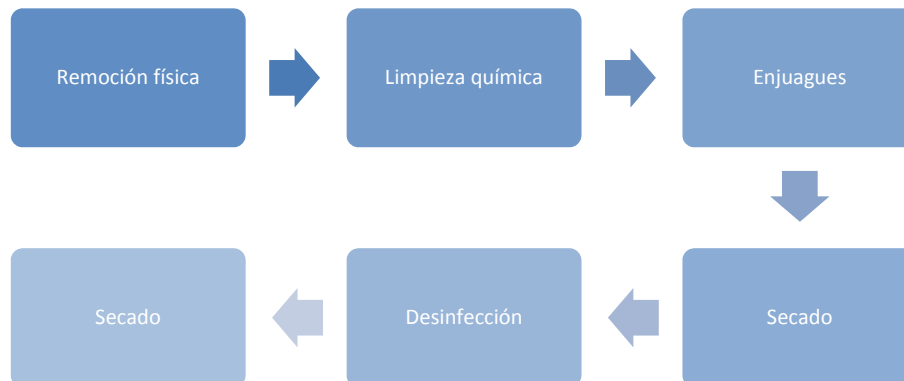
## Validación de procesos y procedimientos de limpieza de equipos, utensilios y áreas

La validación de los procesos y procedimientos de limpieza de equipos, utensilios y áreas además de constituir un requerimiento regulatorio en la industria farmacéutica, constituye una buena práctica que evidencia la efectividad de los mismos. La industria viene trabajando en la reducción de riesgos relativos a la contaminación y específicamente a la contaminación cruzada, los equipos nuevos incorporan tecnologías de limpieza (Clean in place, por ejemplo), el sector se desarrolla y la capacidad del equipamiento a limpiar es mayor, los procesos se empiezan a automatizar y en éste marco la validación de limpieza ha ido pasando del plano teórico a la práctica de la mejora continua.

Cuando validamos la limpieza de equipos, utensilios y áreas estamos desafiando los métodos que hemos desarrollado previamente para evidenciar que los procesos y procedimientos de limpieza:

- **Limpian**, es decir, remueven las materias primas activas y no activas que han tomado contacto en forma adecuada (dentro de límites preestablecidos) y repetitiva.
- **No ensucian**, es decir, no generan residuos (agentes de limpieza y desinfección) ni representan un riesgo para la proliferación de microorganismos.

La Limpieza tanto manual como automática es un proceso que incluye diferentes etapas. Cada Etapa posee un fin específico dentro del proceso y su efectividad debe ser demostrada. Los Parámetros Críticos de cada etapa garantizan esta efectividad. Solo a modo de ejemplo:



Como todo proceso la limpieza responde a un ciclo:



En nuestro trabajo profesional previo a Chemilab hemos desarrollado el tema de las validaciones de limpieza dentro de la industria cuando eran una novedad y por eso conocemos las dificultades de su implementación efectiva.

Conocer los **hitos** dentro de la validación es importante no solo para garantizar el éxito sino para ejecutar una estimación de costos real de la validación:

#### 1. Definir la estrategia

- Validar procedimientos por equipo
- Validar procedimientos por tren de proceso
- Determinar marco regulatorio específico a cumplir
- Establecer estrategias de agrupamiento: Agrupamiento de contaminantes: agentes de limpieza, materias primas activas y materias primas no activas. Agrupamiento de equipos/utensilios: dedicados y no dedicados. Agrupamiento de productos: productos con similar dificultad de limpieza, etc.

#### 2. Nombrar el Equipo de Validación y especificar sus funciones en cada una de las etapas

3. Definir el proceso de limpieza y sus etapas, definir los elementos de limpieza y los agentes involucrados y probarlos en forma previa. Determinar la superficie de contacto directo por equipo y por tren de proceso.
4. Desarrollar el Análisis de riesgo y documentarlo:
5. Seleccionar los marcadores A ( producto anterior) y B (producto siguiente) con un criterio de peor caso utilizando como criterios de evaluación:

- Tamaño de lote
- Dosis máxima diaria
- Dosis mínima diaria
- **Solubilidad** del principio activo en agente de limpieza según criterios USP
- **Toxicidad** del principio activo
- **Potencia**
- **Grado de dificultad de limpieza** del producto
- **Frecuencia de elaboración** del producto en planta
- Otros factores de evaluación específicos (Límite de exposición diaria aceptable ADE[mg/día]; Límite de exposición ocupacional diaria aceptable OEL[mg/m<sup>3</sup>], etc.

6. Calcular los límites de aceptabilidad tanto para los marcadores como para los agentes de limpieza y verificar que los mismos pueden ser cuantificados por los métodos disponibles. Generalmente se presentan situaciones en las que el límite es inferior a la capacidad de detección/cuantificación del método y debemos hacer adecuaciones. Generalmente los límites tanto de marcadores como de agentes de limpieza serán expresados de diferente forma en las distintas etapas de la validación según su uso:

- Cantidad diaria permitida (mg o ug)
- Concentración de Producto A en Producto B siguiente (ug/g)
- Cantidad máxima transferida de tren de manufactura (g o kg)
- Cantidad por superficie (ug/cm<sup>2</sup>)
- Cantidad en un hisopo (ug)
- Cantidad por muestra de hisopo (ug/g)
- Concentración en agua de enjuague (ug/ml)

Algunos de los límites que pueden verse en la bibliografía son:

- Límites para Contaminantes físicos: inspección visual (1-4ug/cm<sup>2</sup>)
- Límites para Agentes de limpieza y desinfección y materias primas no activas: análisis fisicoquímicos (1-10ppm)

- Límites para Materias primas activas: análisis fisicoquímicos (máxima concentración de Producto A en Producto B siguiente por tren de proceso).
- El límite microbiológico usado en monitoreo ambiental para mesófilos totales, hongos y levaduras puede ser una primera aproximación en el momento de las pruebas preliminares de verificación de superficies limpias por contacto como así también el límite microbiológico en aire según la clasificación higiénica.
- El límite microbiológico usado para evaluación de PW y WFI puede ser utilizado para aguas de último enjuague.

Durante la validación calculamos todos los límites y seleccionamos el más exigente, el peor caso:

**Ejemplo cálculo límite (2) Concentration de Producto A en Producto siguiente B**

Producto(A)  
5mg de API A por comprimido  
2 comprimidos por dosis  
2 dosis diarias mínimo (1)

Producto(B)  
Comprimidos de 2,000mg  
1 comprimido por dosis  
4 dosis máximas diarias  
Tamaño de lote mayor 500kg  
Tamaño de lote menor 100kg

$$\frac{5 \times 2 \times 2 \times 10^6}{2000 \times 1 \times 4} = 2,500 \text{ ug/g}$$

0,001 de 2.500ug/g es 2,5ug/g  
Comparamos 2,5ppm vs 10ppm  
El menor es 2,5ppm por tanto

límite (2) Concentración de Producto A en Producto siguiente B = 2,5ppm

7. Seleccionar el método de muestreo y recuperación de marcadores y agentes de limpieza y desinfección (hisopados, aguas de enjuague, etc.) y validarlo. Idealmente debemos recuperar más de un 60% del marcador en todas y cada una de las superficies de contacto (acrílico, acero inoxidable, vidrio, teflón, etc.).
8. Seleccionar el método de cuantificación en base a punto 6 y validarlo. Generalmente los métodos más utilizados son:
  - Conductividad y pH
  - TOC ( carbono orgánico total )
  - HPLC ( cromatografía líquida )
  - Ensayos enzimáticos
  - TLC ( cromatografía en capa delgada )
  - AA ( absorción atómica )
  - UV - Vis ( espectrofotometría Ultravioleta-visible)

9. Ejecutar la validación en un tiempo razonable.
10. Evaluar los resultados
11. Informar los resultados de la validación
12. Adecuar los procedimientos (POEs/PONs/SOPs) de limpieza a los resultados de la validación estableciendo en los mismos en forma explícita:
  - el tiempo máximo que un equipo, utensilio o área puede permanecer sucio previo a su limpieza
  - el tiempo máximo que un equipo limpio puede ser considerado limpio antes de un repaso
  - la estabilidad de las soluciones concentradas y/o preparadas de agentes de limpieza y desinfección
  - el tiempo de exposición de los agentes de limpieza y desinfección
  - la cantidad y concentración exacta de los agentes de limpieza y desinfección
  - la cantidad de enjuagues requeridos y la calidad de agua a utilizar en los mismos
  - tiempo de secado en caso de utilizar aire comprimido limpio
13. Verificar los procesos y procedimientos mediante las herramientas del sistema de calidad ( auditorías internas, control de cambios, gestión de desvíos y gestión de CAPAs) y verificaciones puntuales con una frecuencia preestablecida de forma de mantener el status de validación de los mismos

Desde el punto de vista estrictamente documental la validación de limpieza química y microbiológica incluye los siguientes **documentos** dependiendo de la estrategia y objetivo de la misma.

- Informe de análisis de riesgo, determinación de marcadores y cálculo de límites de aceptabilidad de marcadores y agentes de limpieza
- Protocolo de validación de método analítico para la cuantificación de marcadores y agentes de limpieza
- Reporte de validación de método analítico para la cuantificación de marcadores y agentes de limpieza
- Protocolo de validación de limpieza
- Reporte de validación de limpieza
- Informe de Desafío de desinfectantes
- Registros de campo de validación , registros de muestreo y análisis

La documentación es nuestra evidencia y depende de nosotros la pericia con la cual la presentamos. Muchos trabajos son evaluados desfavorablemente por la baja calidad documental con la que han sido presentados. En Chemilab actualmente ayudamos a nuestros clientes a planificar, ejecutar e

informar las validaciones de limpieza de sus equipos y áreas según los requisitos regulatorios vigentes y para nosotros es una alegría cuando la documentación que respalda todo éste trabajo es elogiada en auditorías y visitas de autoridades regulatorias nacionales e internacionales.

La validación de limpieza es además una herramienta que permite la mejora de los procesos de limpieza, el aumento de la productividad y una excelente oportunidad de capacitación para los recursos humanos de los diferentes sectores.