

# validación GMP/GLP



Eduardo Sanz Sánchez . Director de Operaciones,  
Director Técnico Farmacéutico y Director Supply  
Chain Europa. McNeil Ibérica S.L.U.,  
Johnson&Johnson Company

Creo que **no he visto tantos problemas en el campo de la validaciones en la Industria Farmacéutica, como en el caso de la validación de limpiezas de equipos y maquinaria**, ocasionado generalmente por incertidumbres, dudas, desconocimientos, lagunas técnicas y por productos que se resisten a ser eliminados de las superficies y juntas, como si no quisieran dejar de formar parte de los mismos.

## Validación de limpieza

### en la Industria Farmacéutica (I)

A lo largo de los artículos que vamos a publicar sobre el tema que nos atañe, intentaremos dar unas pautas, ideas e informaciones para poder afrontar el diseño de ciclos de limpieza y su validación, para lo cual compilamos ideas, pautas e informaciones de diferentes publicaciones, libros, artículos, así como de experiencias personales en este campo.

Las cinco partes fundamentales que vamos a recorrer son las siguientes:

1. Introducción y Objetivos
2. Definiciones Básicas
3. Requerimientos Generales
4. Diseño de Ciclos de limpieza
5. Etapas fundamentales de la Validación de Limpieza
  - 5.1. Evaluación del producto y selección para el análisis
  - 5.2. Evaluación del equipo y puntos de muestreo
  - 5.3. Evaluación ciclos y agentes de limpieza
  - 5.4. Establecimiento del método de toma de muestra
  - 5.5. Método de recuperación de residuos
  - 5.6. Determinación de límites de residuos
  - 5.7. Estudio de validación y documentación de resultados
6. Revalidación y control de cambios

#### 1. Introducción y Objetivos

Entender qué es exactamente validar la limpieza, qué perseguimos y cuáles son nuestros objetivos, es el comienzo adecuado y la base fundamental para viajar a lo largo del camino. Creo que una de las definiciones más ciertas y completas que define este tipo de validación es:

“Validación de limpieza es el proceso por el que se establece una evidencia documental de que, un determinado proceso de limpieza reduce de manera constante los residuos en la superficie del equipo, a un nivel aceptable preestablecido”.

Desglosar y diseccionar dicha definición nos ayudará a entenderla mejor, fijando nuestra atención en:

- La validación es un proceso, es una consecución de acciones definidas, planificadas y ordenadas.
- Se establece una evidencia documental, todo debe quedar escrito. “Lo que no está escrito, no existe y además no se puede demostrar”.
- Evalúa un determinado proceso de limpieza, un proceso que debe estar absolutamente definido: definidos los parámetros críticos del mismo, tales como tiempo, temperatura, tipo de ciclos, números de ciclos,

detergentes, etc., de los que hablaremos más en detalle en otro momento

- El proceso de limpieza reduce, lo cual no significa que deba eliminar totalmente todos los residuos
- El proceso reduce el contenido de residuos de manera constante, no aleatoria, sino de forma repetitiva y reproducible.
- Reduce el contenido de residuos de la superficie de los equipos, de las zonas en exposición y comunes entre los diferentes productos y que son por tanto dichas superficies, potenciales vectores de transmisión de los residuos de un producto a otro.
- Disminuye el contenido de residuos a un límite preestablecido y aceptable. Parte fundamental es definir cuál es ese nivel mínimo permitido que no supone ningún riesgo para el consumidor final.

Llegamos así a un concepto que puede sorprender, y es el que permite cierto nivel de contaminación en los equipos, ¿cuáles son los objetivos fundamentales de la limpieza de los equipos, por qué se limpian, cuál es el fin?:

1. Eliminar:
  - Principios activos y sus degradados
  - Excipientes y sus degradados
  - Partículas, polvo ambiental
  - Residuos provenientes de equipos

# validación GMP/GLP

- Microorganismos y Endotoxinas

2. No alterar equipos, superficies y partes de los mismos

Por lo tanto, debe quedar claro que no sólo limpiamos para eliminar/reducir restos de producto, sino todo residuo contaminante que exista y/o pueda existir en la superficie de los equipos y maquinaria, y que el objetivo último y final es preservar la salud del consumidor.

## 2. Definiciones básicas

A continuación, recordaremos definiciones básicas necesarias para el tema que nos atañe:

Residuo: Conjunto de sustancias que quedan en el equipo después de su limpieza.

Dosis terapéutica: Dosis diaria que logra un efecto terapéutico determinado.

Dosis tóxica: Mínima dosis que produce un efecto adverso.

DL50: Dosis tóxica que provoca la muerte del 50% de los animales inoculados.

CIP: Limpieza que se realiza sin desmontar ni trasladar el equipo.

COP: Limpieza que se realiza desmontando el equipo y en otra zona.

Worst Case: Condición más desfavorable para un evento determinado.

Hot Spot: Zona o parte del equipo de mayor dificultad de ser limpiado.

Equipo dedicado: Asado para un solo producto (Monoproducto).

Círculo de Zimmer: Conjunto de 4 factores que al combinarse producen una adecuada limpieza.

Factores de Zimmer: Energía Mecánica, Energía Térmica, Energía Química y Tiempo.

Validación Prospectiva: Validación basada en protocolo previo.

Validación Retrospectiva: Validación basada en datos históricos

Validación Concurrente: Validación basada en la información generada durante la implantación real.

Swab, torunda, hisopo: Accesorio para toma de muestras por frotación, dotado de cabeza de material absorbente.

Fabricación por campañas: Determinado número de lotes del mismo producto, que se elaboran sin limpieza total del equipo entre lote y lote.

S.O.P: Procedimiento Estándar de trabajo.

## 3. Requerimientos Generales

Debemos ser muy precavidos a la hora de introducir nuevos productos en nuestras instalaciones, ya que de manera bastante frecuente, y ante la emoción de un incremento

de volumen en nuestra compañía ( lo cual es siempre una noticia excelente), planificamos y prevemos muy bien la adquisición de equipos y maquinaria, su calificación, la validación completa de la fabricación y del empaquetado, pero no solemos prestar demasiado tiempo al diseño de los procesos de limpieza y a la validación de los mismos.

Ello nos puede causar serios problemas, con equipos llenos de residuos difícilmente de eliminar, y que bloquean la marcha normal de la producción, lo que ocurre mas frecuentemente con determinadas formas farmacéuticas tales como geles y pomadas.

Consideraciones generales a tener en cuenta con carácter previo son:

1. Se debe validar la limpieza de todo equipo que entre en contacto con el producto.
2. Definir perfectamente proceso de limpieza con todos los parámetros ( Revisaremos en el punto siguiente).

**LA FORMACIÓN  
ESPECÍFICA ES UNA  
PARTE BÁSICA PARA  
TODO EL PERSONAL  
ENCARGADO DE LA  
LIMPIEZA**

3. Conocer perfectamente características de detergentes utilizados, su composición, concentraciones adecuadas de uso, toxicidad, etc.

4. Conocer perfectamente útiles, aparatos y sistemas de limpieza, tales como el sistema CIP en caso de usarse, inyectoros, tuberías, diagrama de flujo y desagües.

5. El procedimiento de limpieza debe ser reproducible y quedar reflejado en "Procedimientos de Limpieza" claros, concisos y donde se describan en detalle todos los pasos a seguir, así como los parámetros fundamentales de cada etapa.

6. Especificar el máximo tiempo que puede permanecer el equipo sucio. Este punto casi siempre se omite, y desde luego, no se limpia con la misma facilidad una sartén que acaba de ser utilizada que si lleva varios días sucia. El tiempo máximo de equipo sucio debe ser lógico y definido en función de las necesidades de producción, de tal manera que se valida el "worst case" y así se cubren tiempos inferiores.

7. Determinar siempre el periodo de validez de limpieza, el tiempo máximo que el equipo se puede almacenar si necesidad de

limpiarlo de nuevo antes de su uso. Lógicamente, en este caso, el mayor riesgo es la aparición de contaminación microbiana, siendo muy importante cómo se almacenan los equipos. Equipos húmedos y tapados en condiciones ambientales adecuadas de temperatura, son potenciales focos de contaminación bacteriana, por lo que se deben almacenar secos y bien tapados.

8. El último aclarado debe ser siempre con agua purificada / estéril.

9. Todos los equipos deben tener indicación de su status con una etiqueta bien clara que indique al menos: "Limpio / sucio / fecha y firma".

10. La inspección visual es siempre un punto fundamental.

11. La formación específica es una parte básica para todo el personal encargado de la limpieza, debiendo ser lo más detallada posible. Dicho entrenamiento debe repetirse al menos una vez al año y, lógicamente, siempre que se realice alguna modificación importante.

12. Se debe prestar especial atención a los procesos total o parcialmente manuales, ya que la variabilidad de los mismos es muy grande respecto a los procesos automatizados. Dado que son difícilmente reproducibles, deben ser evitados o minimizados en la medida de lo posible. Los procesos manuales son de difícil validación por lo mencionado anteriormente.

13. Se deben elaborar Protocolos de Validación claros, donde se indique claramente, al menos:

- Responsabilidades bien definidas
- Alcance y objetivos
- Equipos a validar
- Superficies: cm<sup>2</sup> y tipo de materiales
- Procedimientos de Limpieza que se van a validar
- Tiempo máximo de equipo sucio
- Causas de revalidación

14. Mantener el entorno limpio: techos, paredes, suelos, máquinas auxiliares, personal, aire acondicionado.

15. Prestar especial atención a los suministros auxiliares para limpiar, tales como aire comprimido, nitrógeno, vacío, que pueden constituir un foco de contaminación.

16. Siempre que sea posible, utilizar el "worst case" y así cubriremos un amplio rango de condiciones.

17. Definir muy bien la "limpieza en campañas", es decir, tipo de limpieza antes, durante y después, equipos que se van a limpiar entre lotes, así como el número máximo de lotes por campaña. Este fac-

tor también es determinante a la hora de una limpieza más fácil, ya que conforme se fabrican más lotes, se dificulta la limpieza del mismo.

18. Fijar lo mejor posible "parámetros críticos de proceso": temperatura, presión, tiempo, pH, concentración de detergentes, tipos de agua, número de ciclos, etc.
19. Evaluar el impacto medioambiental de los residuos generados durante el proceso de limpieza, teniendo muy en cuenta nuestra red de drenajes y tratamiento. Pueden aparecer residuos en arquetas intermedias de muy difícil eliminación posterior, o dañar el material de tuberías, o, lo que es mucho peor, que los productos de limpieza causen daños irreparables en las estaciones de tratamiento biológico (SBR).
20. Verificar la legislación local, comarcal, estatal y comunitaria, sobre emisiones y vertidos a la atmósfera, terreno y aguas.
21. Evaluar el impacto económico de los procesos de limpieza, así como de las validaciones y revalidaciones de los mismos.

#### 4. Diseño ciclos de limpieza

Un correcto diseño de los ciclos de limpieza es el cimiento fundamental para evitar problemas posteriores y, sobre todo, recordemos que la validación no limpia, la validación de limpieza nos dice si hemos limpiado adecuadamente o no. Para definir y establecer correctos procesos de limpieza, nos tenemos que preguntar:

- Qué equipos se van a limpiar.
- Qué se quiere limpiar: composición química, características físicas, potenciales productos de degradación, incompatibilidades de los residuos.
- Cuáles son los útiles de limpieza que vamos a usar, y en su caso, conocimiento exhaustivo del sistema CIP.
- Materiales de los equipos a limpiar: características físico-químicas, tabla de incompatibilidades, resistencia a ácidos y álcalis, resistencia a la temperatura, etc.
- Qué productos fabrico con tales equipos, tabulando cuáles son las superficies comunes (con las áreas en  $\text{cm}^2$ ) y los tipos de

materiales de las mismas.

- Cómo lo vamos a limpiar: qué ciclos vamos a usar, la secuencia de los ciclos y los factores de Zimmer a aplicar.
  - Qué agentes de limpieza vamos a utilizar, conociendo composición, pH, concentraciones de uso, tipo de preparación (extemporánea o permanente), caducidad de los mismos, hoja de seguridad (no olvidemos preservar la seguridad de nuestros empleados).
  - Límites de residuos tolerados
- Como directriz general, el proceso de limpieza suele cursar por las siguientes etapas:
- Aclarado con agua red para eliminación de restos groseros de producto.
  - Fase Básica: con detergente pH alrededor de 12 y temperatura entre  $60^\circ\text{C}$  y  $95^\circ\text{C}$ .
  - Primer aclarado con agua desmineralizada para no adicionar cationes que puede formar sales con los detergentes usados.
  - Fase Ácida: con detergente pH alrededor de 3 y a temperatura ambiente.
  - Segundo aclarado con agua purificada.
  - Fase de Sanitización con vapor o  $\text{H}_2\text{O}_2$ .

[www.knapp.com](http://www.knapp.com)

# ONE-STOP SOLUTION

PARA UNA AUTOMATIZACIÓN INOVADORA DE ALMACENES

LOGISTICS  
**KNAPP**  
AUTOMATION



## SOLUCIONES INTEGRALES

SOLUCIONES DE AUTOMATIZACIÓN INDIVIDUALIZADAS PARA CENTROS DE DISTRIBUCIÓN EN EL COMERCIO Y EN LA INDUSTRIA.

REALIZACIÓN HASTA LA INSTALACIÓN LLAVE EN MANO.