

# validación



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

En la primera parte de este artículo, tratamos los cuatro primeros puntos que conforman el estudio global que nos atañe: 1. Introducción y Objetivos. 2. Definiciones Básicas. 3. Requerimientos Generales. 4. Diseño de Ciclos de limpieza.

En este segundo artículo, nos centraremos en las siguientes partes:

## 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

## Validación de limpieza

### en la Industria Farmacéutica (y II)

#### Etapas fundamentales de la Validación de Limpieza

Conceptualmente debemos recordar dos factores importantes:

- 1) La Validación de limpieza no limpia, demuestra si hemos limpiado o no de forma adecuada.
- 2) La Validación de limpieza debe cursar por diferentes etapas concatenadas una con otra, y ordenadas de acuerdo a una secuencia lógica.

#### 5.1- Evaluación del producto y selección para el análisis

A la hora de elegir el producto contaminante que vamos a buscar para verificar una limpieza adecuada, una de las primeras reflexiones que debemos hacernos es si el equipo (o equipos) es dedicado, utilizado para un producto o líneas de producto que tienen el mismo principio activo, pero de diferentes concentraciones; o si el equipo es utilizado para la fabricación de diferentes formas farmacéuticas con diferentes activos.

En el caso de equipos dedicados, es más sencillo determinar cuál va ser el residuo que buscaremos, pero en el caso de equipos multidecados, debemos tener en cuenta para la elección los siguientes factores:

- Solubilidad
- Potencia o actividad Farmacológica
- Toxicidad
- Reactividad química con agentes de limpieza
- Degradados

Sea cual sea el criterio que usemos, siempre debemos aplicar la filosofía Worst Case (Peor caso), es decir, elegir en caso de dudas el peor de los eventos, y así cubriremos el amplio

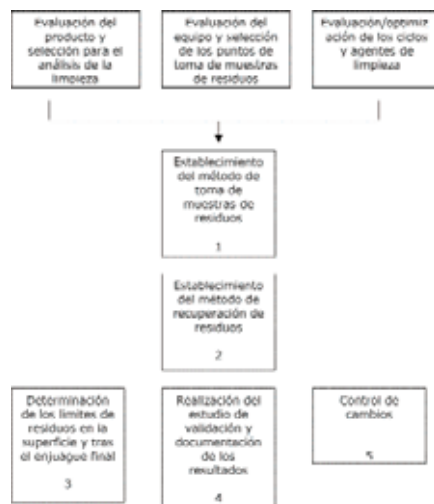


Figura 1: Diagrama de Flujo del Proceso de Validación de la Limpieza del Equipo.

espectro de otras posibilidades. Acudiendo al factor solubilidad como driver de elección, tendremos en cuenta que, como norma general, las grasas y proteínas, así

como algunas sales minerales y óxidos, suelen ser insolubles en agua, mientras que azúcares, almidón, iones y otras sales son solubles en agua (ver Tabla 1).

Dentro del grupo de las sustancias solubles, no todas se limpian de igual manera, ya que generalmente, los azúcares se limpian mejor que las grasas, y éstas, mejor que las proteínas

Respecto al criterio de la potencia o actividad farmacológica, el contaminante más activo siempre es el principio con activo, y se usa la dosis terapéutica (DT) como referente de actividad, concepto que va a ser ampliamente usado a lo largo de nuestros artículos.

Para utilizar el concepto toxicidad, podemos buscar en la amplia bibliografía existente el carácter tóxico de los productos, encontrando las dosis letales en documentación del proveedor o en la de organismos oficiales, tales como EPA, OSHAS, IDA, etc. Sirva a modo de ejemplo y como orientación del carácter tóxico, la Tabla 2.

Como norma general debemos buscar como contaminante el principio activo o sus degra-

TABLA 1: FACTOR SOLUBILIDAD

|                    | S. ORGÁNICAS      | S. INORGÁNICAS          |
|--------------------|-------------------|-------------------------|
| Solubles en agua   | Azúcar, Almidón   | Iones, S Minerales      |
| Insolubles en agua | Grasas, Proteínas | Sales Minerales, Óxidos |

TABLA 2: CARÁCTER TÓXICO

|                | DL50 RATA    | DL50 CONEJO  | POSIB. DOSIS LETAL HUMANO |
|----------------|--------------|--------------|---------------------------|
| Extremadamente | ≤1mg/Kg      | ≤5mg/Kg      | 50mg                      |
| Altamente      | 1-50mg/Kg.   | 5-50mg/Kg.   | 4ml                       |
| Moderadamente  | 50-500mg/Kg. | 50-350mg/Kg. | 30g                       |
| Ligeramente    | 0,5-5g/Kg.   | 0,35-3g/Kg.  | 250g                      |
| Atóxico        | 5-15g/Kg.    | 3-25g/Kg.    | 1 litro                   |
| Inocuo         | >15g/Kg.     | >25g/Kg.     | >1 litro                  |

dados, pero sin olvidar los posibles compuestos fruto de la reacción del activo con los detergentes usados en el proceso de limpieza. Por ejemplo, la sacarosa en determinadas condiciones de temperatura puede ciclarse en furfural, compuestos de degradación más tóxicos que el de partida.

Analicemos de forma detallada cuál va a ser el residuo a buscar, utilizando siempre el peor caso, es decir, el más contaminante, de mayor actividad farmacológica y/o más tóxico, menos soluble y más difícil de limpiar, en un reto continuo a nuestro proceso de limpieza.

### 5.2- Evaluación del equipo y puntos de muestreo

Ya tenemos elegido el contaminante a buscar y ahora debemos ver por dónde circula, realizar un mapa detallado de proceso donde veamos claramente por qué equipos, máquinas, tuberías, válvulas, juntas y demás partes viaja el contaminante. Para ello, recomiendo trabajar de forma conjunta con el personal de Ingeniería y Mantenimiento, ya que ellos son los que mejor conocen dichos equipos y maquinarias, llevando a cabo un autentico despiece de los mismos.

Una vez que hemos trazado por dónde pasa el contaminante, y por lo tanto las superficies en contacto con el producto, debemos elegir, como puntos de muestreo, aquellos que por su ubicación, difícil accesibilidad, tipo de material (acero inoxidable, teflón, vidrio, silicona, caucho) o carácter adsorbente del mismo, pensemos que son Hot Spots o puntos más difíciles de limpiar. Especial atención debe prestarse a las ramas ciegas, grietas, juntas, filtros y desagües inferiores, que son zonas potencialmente albergadoras de los Hot Spots.

Seguimos en la filosofía Worst Case, ya que si limpiamos dichos puntos (los más difíciles de limpiar), y lo demostramos, el resto del equipo, también estará limpio.

Vemos en la Tabla 3 algunas características básicas de los materiales más comunes en los equipos farmacéuticos.

El acero inoxidable y el vidrio son los más fácilmente limpiables, mientras que el teflón y silicona puede absorber compuestos, principalmente colorantes y otras sustancias.

### 5.3- Evaluación ciclos y agentes de limpieza

Validar, como hemos remarcado en repetidas ocasiones, es demostrar que de forma repetida realizamos un proceso de forma adecuada. Se fundamenta en la repetitividad de dicho proceso y por tanto, en su parametrización, por lo que se debe fijar de la forma más estricta posible:

1. Agentes de limpieza y disolventes utilizados

TABLA 3. CARACTERÍSTICAS BÁSICAS DE LOS MATERIALES MÁS COMUNES EN LOS EQUIPOS FARMACÉUTICOS

|                  |  |
|------------------|--|
| ACERO INOXIDABLE | Fe + Cr+ Ni + Carbono<br>Resistente corrosión y oxidación<br>No poroso, fácil de limpiar   |
| TEFLÓN           | Polímero tetrafluoroetileno<br>Resistente hasta 260°C<br>Resistente a todos ácidos y bases   |
| SILICONAS        | Polímero organosiloxano<br>Resistentes hasta 250°C<br>Resistentes a ácidos y bases<br>Solubles en disolventes orgánicos                            |
| VIDRIO           | Estado amorfo de sílice, sosa, cal y óxidos metálicos.<br>Solo atacable pro HF y álcalis calientes concentrados<br>No poroso, fácilmente limpiable |
| PLÁSTICOS        | PP, PE, PVC<br>Estables frente ácidos y bases<br>Poco resistentes al calor: 70°C a 120°C<br>Poco resistentes a disolventes orgánicos               |

2. Utilizar por este orden: Agua Red / Desmineralizada / Purificada

No utilizar nunca detergentes con agua no desmineralizada, ya que se pueden formar sales insolubles que se depositen sobre las superficies. Tener en cuenta que el último aclarado debe ser con agua purificada y estéril si se considera necesario.

3. Agentes: La concentración de uso de los agentes de limpieza, la preparación, y el periodo de validez, son puntos que deben quedar reflejados de forma clara en procedimientos de limpieza.

Un error bastante común es preparar con antelación, para ahorrar tiempo, las soluciones detergentes y/o almacenarlas mas tiempo del recomendado, perdiendo, o viendo significativamente disminuida, su eficacia como agente limpiador.

4. Compatibilidades entre productos y materiales deben ser verificadas para evitar en la medida de lo posible el estrés de los equipos, pudiendo dañar de forma seria los mismos.

Existe una amplia bibliografía donde encontrar dichas incompatibilidades antes de diseñar y usar los químicos que pueden literalmente, hacer desaparecer juntas y uniones mecánicas.

5. Parámetros de Proceso: Listar y fijar valores para los parámetros críticos del proceso de limpieza nos evitará sorpresas a posteriori, recogiendo dicho parámetros en claros procedimientos de trabajo y verificándolos de forma regular antes, durante, y/o después del proceso.

Especial atención a temperatura de aguas y soluciones, presiones de fluidos, tiempos, caudal, volumen, etc.

6. Definir los tipos y el número de ciclos que vamos a usar y la secuencia de los mismos, constituyendo así el proceso final de limpieza.

7. Seguridad de los empleados sobre todo, atención obligatoria a las hojas de seguridad, uso de protecciones personales y prevenir

cualquier potencial accidente.

8. Residuos: En muchas ocasiones, cuando introducimos nuevos productos en las unidades de producción, nos olvidamos de las estaciones de tratamiento de residuos, y por tanto del posible impacto ambiental, pudiendo sobrevenir impensable problemas al tener en nuestras estaciones residuos no fácilmente degradables y que provocan valores de DBO y DQO en los vertidos, por encima de los máximos permitidos.

Ello nos puede llevar a vertidos que no cumplen la legislación vigente y que pueden perjudicar nuestro medio ambiente de forma seria y considerable.

9. Periodo máximo equipo sucio (Teoría de la sartén): Fijar el periodo máximo que debe permanecer el equipo sucio antes de proceder a su limpieza es ya obligatorio, ya que debemos pensar que no se limpia igual una sartén recién usada que una sartén que lleva sucia en la pila de la cocina una semana.

Dicho periodo se fijará sobre la base de nuestras necesidades de producción, calendarios operativos, pero partiendo de la hipótesis de partida que cuanto más largo mejor (Worst case). En el caso de que pasemos, una vez validado para un periodo determinado, dicho periodo, se debe determinar qué muestras y ensayos realizaremos para ampliar dicho periodo.

10. Periodo máximo equipo limpio: Otro tiempo a tener en cuenta es el tiempo máximo que puede permanecer un equipo limpio antes de ser usado, aunque aquí el concepto es diferente, ya que se pretende evitar el uso de materiales con alta carga bacteriana. Es muy poco recomendable guardar equipos húmedos, tapados y en áreas templadas donde se favorecería así la proliferación de bacterias y hongos.

Para extender el periodo de validez de equipo limpio solo, se requerirán muestras de microbiología a tal efecto.