

Elizabeth Rivera y Paul Lopolito
STERIS Corporation

EL MODELO DE CICLO DE VIDA PARA VALIDACIÓN DE LIMPIEZA

El método utilizado para la limpieza y validación de la limpieza de las superficies de contacto de producto es un elemento crítico dentro del proceso de fabricación y es el primer paso en el flujo de trabajo en la fabricación. Una limpieza insuficiente puede conducir a productos no conformes. Puesto que la limpieza es parte del flujo de trabajo en la fabricación, ésta debe considerarse un proceso crítico en el ciclo de vida del producto.

A continuación se ofrece una visión general del enfoque de validación de limpieza tradicional tal y como se aplica en el modelo de *ciclo de vida del proceso* [1]. El modelo de ciclo de vida del proceso es un cambio significativo en cómo vemos la validación de limpieza. El modelo de ciclo de vida del proceso proporciona una mejor comprensión del diseño y seguimiento del proceso de limpieza, y asegura un programa de validación de limpieza más robusto. Este modelo también proporciona un medio de hacer frente a los riesgos del producto, tomando decisiones con base científica cuando las desviaciones de proceso y resultados no conformes se producen durante el proceso de limpieza.

Tras la publicación de la guía de la US FDA del 1993, Canadá, la Unión Europea y otros países emitieron guías similares para proporcionar aclaraciones a la industria sobre cómo cumplir con las regulaciones de la zona [2 - 4]. Estos documentos de orientación colocan el enfoque en validación asegurando el control del proceso de limpieza. Las etapas de diseño y de monitorización post-validación son incorporados en el proceso, pero no se destacan en las guías reguladoras ni en las prácticas de la industria (ver figura 1).

El modelo de ciclo de vida del proceso (ver figura 2) es una forma de estandarizar los procesos de fabricación y limpieza de la empresa. El ciclo de vida del proceso consta de tres etapas [1]:

- ♦ **Etapas 1: Diseño del proceso** – el proceso de fabricación comercial se define en esta etapa, basado en el conocimiento adquirido a través de actividades de desarrollo y escalado. Esta etapa asegura que las variables dentro del proceso se identifican y se definen límites críticos variables.
- ♦ **Etapas 2: Proceso de calificación** - durante esta etapa, el diseño del proceso se evalúa para determinar si el proceso es capaz de fabricar de forma comercial y reproducible. Se verifica que el proceso, conforme a su diseño, produce los resultados esperados.
- ♦ **Etapas 3: Verificación de proceso continuada** - asegura que las variables críticas son monitorizadas y el proceso se mantiene en un estado de control durante la producción rutinaria.

La implementación de un modelo de ciclo de vida del proceso para validación de limpieza puede ser difícil para un producto longevo. Sin embargo, con respecto a procesos de limpieza, mientras mejor la em-

presa entienda el espacio de diseño y las herramientas incorporadas, mejor es evaluando el riesgo en las desviaciones, control de cambios y resultados no conformes.

Primera Etapa – Diseño del proceso de limpieza

En la etapa de diseño de proceso deben identificarse las variables y evaluarse su criticidad en el proceso de limpieza. Deben definirse el agente de limpieza y los parámetros de limpieza. Los estudios de laboratorio y/o planta piloto pueden usarse para ayudar a definir el proceso e identificar las condiciones que conducirían al fracaso. Los residuos del proceso y agente de limpieza, si procede, deben ser identificados. Deben definirse las utilidades y equipos necesarios para limpiar el equipo de fabricación. Esta etapa debe incluir las aportaciones de control de calidad, operaciones, investigación y desarrollo, y validación. Múltiples líneas de tiempo de proyecto a menudo necesitan gestionarse durante esta etapa en el proceso de validación de limpieza para asegurar que las siguientes etapas se completen según lo programado (véase figura 3).

Existen varias opciones de agente limpiador incluyendo el uso de agua, solventes, productos químicos a granel y detergentes formulados [5]. Elegir el proveedor adecuado es tan importante como seleccionar el agente limpiador adecuado. La información necesaria durante la fase de diseño se debe discutir previamente con el proveedor del agente limpiador. Cualquier información necesaria debe ser acordada y puede requerir

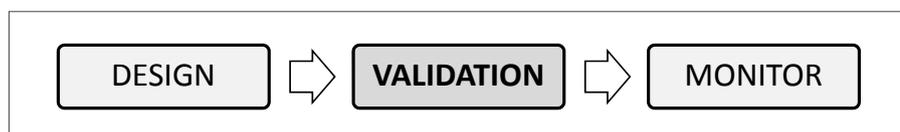


Figura 1: El modelo tradicional de la validación de limpieza se enfoca en validar el proceso de limpieza.

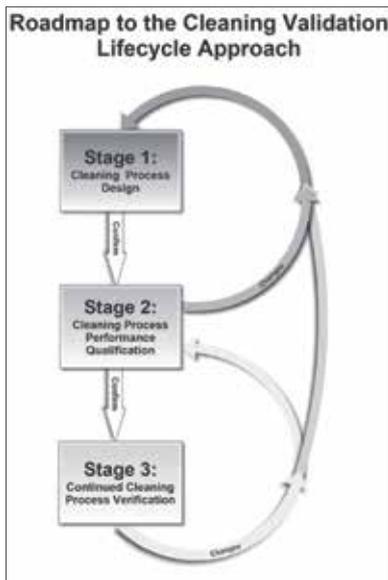


Figura 2. El modelo de ciclo de vida de la validación de limpieza.

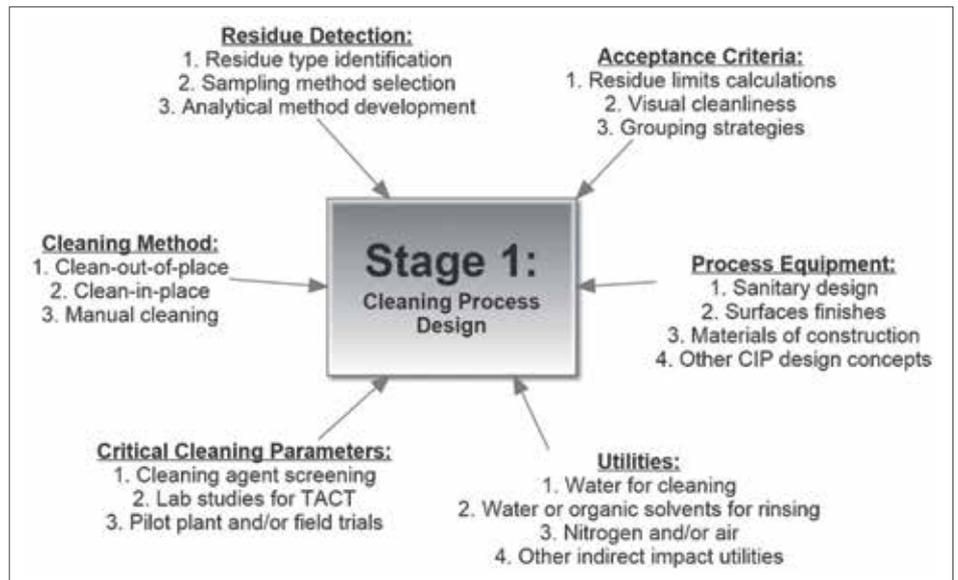


Figura 3. Resumen de diseño del proceso de limpieza

un acuerdo de confidencialidad. Los proveedores de agentes de limpieza podrían también proporcionar literatura técnica sobre temas tales como toxicidad, enjuagabilidad, estabilidad, compatibilidad de sustratos, mé-

todos analíticos y otros que asisten en las actividades de la primera hasta la última etapa.

Identificar los parámetros y el espacio de diseño del proceso de limpieza es una parte importante de la primera etapa. Por

ejemplo, los parámetros de limpieza para el paso de lavado incluyen el agente de limpieza, concentración, temperatura, tiempo, método de limpieza, calidad del agua y factores ambientales ^[6].

PIC Prevención Individual y Colectiva

**REPARACION / MANTENIMIENTO DE EQUIPOS ELECTROMEDICOS.
CUMPLIMOS CIRCULAR DEL MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO 3 / 2012
LABORATORIO ACREDITADO EN METROLOGÍA. REGISTRO INDUSTRIAL**

**REVISIONES ELÉCTRICAS. EN BAJA TENSION. LINEAS EN ALTA TENSION
EMPRESA AUTORIZADA ESPECIALISTA IBTE 1086 D:C:E N° 7163
ACTUALIZACIÓN DE LAS INSTALACIONES A LA NORMATIVA ACTUAL.**

**VALIDACION, CUALIFICACIÓN Y AUDITORIAS: QUIROFANOS, CAMPANAS DE FLUJO,
VITRINAS EXTRACCION, ESTERILIZADORES. AMBIENTE CONTROLADO
(SALAS BLANCAS, AREAS LIMPIAS). ARMARIOS DE SEGURIDAD,
CABINAS DE BIOSEGURIDAD CLASE 3, HIGIENE, SEGURIDAD Y MEDIO AMBIENTE.**

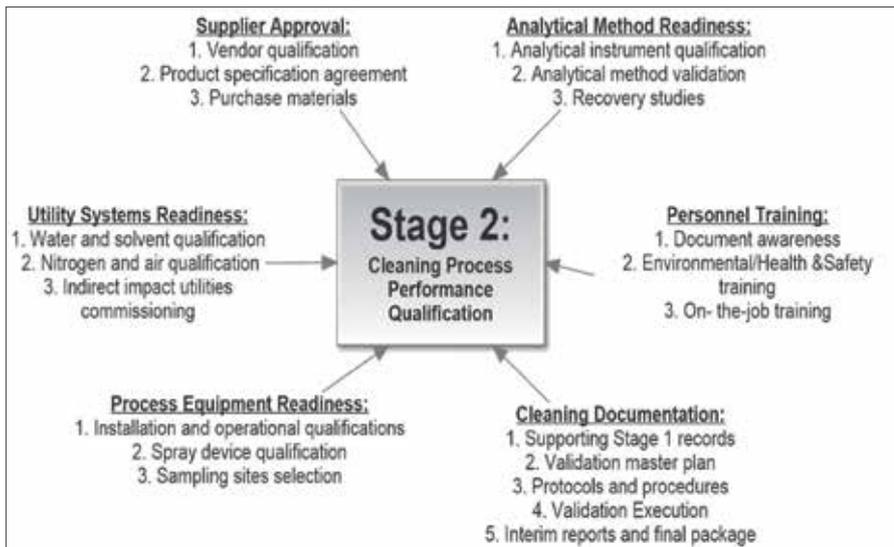
**MONITORIZACION AGENTES QUIMICOS. REAL DECRETO 374/2001.
CAPACIDAD PARA MEDIR DE FORMA SIMULTÁNEA MAS DE 50 AGENTES.**

MEDICIONES CAMPOS ELECTROMAGNETICOS.

**VENTA DE EQUIPOS DE PROTECCION (EPIS) CALZADO, BOTAS, GUANTES NITRILO,
MASCARILLAS FFP 1/2/3 CASCOS, GAFAS, SEÑALES, PANTALLAS DE SOLDADURA,
LAVAOJOS BUZOS, EQUIPOS ANTICAIDAS, BATAS, TAPONES, DERRAMES ETC.
REF A-2CV, MASCARILLA RETENCION DE FORMALDEHIDO, QUIMICOS.
ENTREGA EN MENOS DE 24 HORAS. MAS DE 700 REFERENCIAS.
NO HAY PEDIDO MINIMO. PRECIOS DIRECTAMENTE DE FABRICA.**

**C/ Velázquez, N°119 - 3ºF
28006 Madrid
Tel. / Fax: 91 564 86 31 - Urgencias: 626 70 76 46
Email: p.isabel@picweb.es
www.picweb.es**

ESTERILIZACIÓN



Arriba: figura 4. Estudios de laboratorio para evaluación de limpieza. Debajo: figura 5. Resumen de la calificación de rendimiento del proceso de limpieza.

Como se observa en la figura 4, las pruebas de laboratorio pueden incluir una capa de residuo en una laminilla de acero inoxidable acondicionado en un horno por un tiempo y temperatura definido [7]. Después de que la laminilla esté condicionada, puede limpiarse por varios métodos diferentes.

Segunda Etapa: Calificación del proceso de limpieza

La etapa de calificación del proceso debe evaluar el diseño del proceso para determinar si es capaz de reproducir los resultados esperados. La segunda etapa puede verse en dos partes que son: (1) la preparación de los equipos y utilidades, y (2) la calificación de rendimiento del proceso de limpieza. Todos los protocolos y procedimientos deben establecerse en cumplimiento con las buenas prácticas de fabricación o GMP (por sus siglas en inglés). Completar con éxito la segunda etapa es necesario para concluir que el procedimiento de limpieza es válido. La segunda etapa también debe incluir las aportaciones de varios departamentos como en el caso de la primera etapa (véase figura 5).

En un informe interno de validación es necesario presentar los resultados y conclusiones para asegurar la aprobación del estu-

Un cambio en	Puede impactar en
Detergente	Limpiabilidad de los residuos
Parámetros críticos	Limpiabilidad de los residuos
Método analítico	Detectabilidad y cuantificación de los residuos
Diseño del equipo	Cobertura de la superficie, desaguabilidad del equipo, tiempo de cambio
Personal	Nivel de capacitación y experiencia
Tiempo de retención sucio	Limpiabilidad de los residuos, carga microbiana
Tiempo de retención limpio	Materia ajena, carga microbiana

Tabla 1. Ejemplos del impacto de los cambios propuestos.

dio. Se deben escribir informes provisionales después de cada ejecución de limpieza cuando se utiliza un enfoque de validación concurrente. El informe debe resumir los datos en un formato que facilite completar el paquete de validación de limpieza final. Los informes provisionales deben ser aprobados por el experto de limpieza y la unidad de calidad y conservados con el protocolo de

validación en la biblioteca GMP. El informe provisional de validación debe incluir como mínimo lo siguiente: resumen de las actividades, resultados de las pruebas analíticas, lista de todas las discrepancias y las resoluciones, conclusiones y recomendaciones, y página de aprobación. El paquete de validación de limpieza final debe recolectar: un resumen del protocolo de limpieza, todos los protocolos ejecutados y revisiones, datos de todas las ejecuciones de limpieza, copias de registros o los procedimientos de limpieza después de la validación y conclusiones sobre el proceso de validación de limpieza.

Tercera Etapa – Verificación del proceso de limpieza continuado

El propósito principal de la tercera etapa es el aseguramiento continuo de que el procedimiento de limpieza rinde como se espera y permanece en un estado de control durante la vida de los productos fabricados. Varios conceptos existen para proporcionar orientación sobre las distintas formas de mostrar, con un alto nivel de fiabilidad, que un proceso de limpieza sigue validado y controlado.

Un muestreo rutinario o periódico debe ser especificado y documentado en el procedimiento de limpieza. El plan de muestreo puede ser una versión nueva o modificada de la establecida para propósitos de validación. El plan de muestreo debe permitir el monitoreo de atributos críticos de limpieza sin afectar significativamente el tiempo de liberación del equipo. Los sistemas de control de cambio pueden afectar a todo o a parte del proceso de limpieza de múltiples maneras, como se ilustra en la tabla 1. Esta tabla no es una lista definitiva de posibilidades pero proporciona una idea del tipo de cambio y su impacto potencial. El procedimiento de control de cambio debe incluir una sección para la evaluación del impacto en la validación de limpieza, según corresponda.

El mantenimiento preventivo debe ser establecido en una agenda regular y estar basado en una combinación de recomendaciones del fabricante del equipo, experiencia mecánica, características de uso, y práctica. Estas prácticas incluyen, entre otras cosas, sondas de un sistema de calibración para dispositivos de medición de peso, termómetros, medidores de flujo, medidores de conductividad, pH, y otros aparatos de medición (y equipo) utilizados en el proceso de limpieza.

Un reporte formal sobre el programa de limpieza debe realizarse por lo menos

anualmente y puede llevarse a cabo como parte de la revisión anual requerida para el producto. La revisión formal debe ser documentada por la unidad de calidad. Como mínimo, la revisión anual debe incluir un resumen de las desviaciones relacionadas con la limpieza, acciones correctivas, control periódico, progreso de la limpieza y controles de cambio que pueden tener un impacto en validación de limpieza.

Conclusión

El enfoque de validación de limpieza tradicional se ha utilizado durante más de treinta años para definir y validar la limpieza manual y automatizada de fabricación GMP. El modelo de ciclo de vida cambia el enfoque de validación a uno más de *diseño y monitorización* del proceso de limpieza. La monitorización del proceso de limpieza y una mejor comprensión del proceso de diseño (parámetros críticos) promueven mejoras continuas y decisiones con base científica en tiempo real sobre resultados fuera de

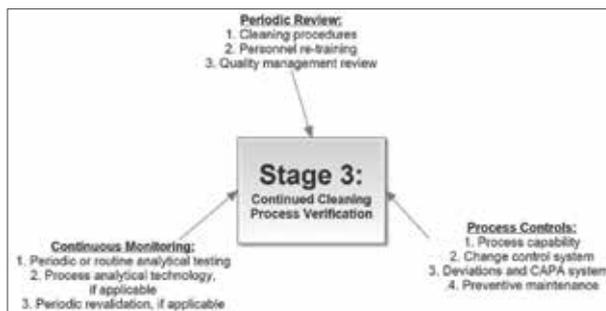


Figura 6. Resumen de la verificación del proceso de limpieza continuado

especificación y propuestas de cambio. El diagrama fácil de seguir presentado en este

artículo proporciona una lista de cotejo para que cualquier organización pueda migrar con éxito de un modelo de validación *tradicional* al modelo de *ciclo de vida de la limpieza* para nuevos productos o procesos ^[8] ◀◀

Artículo previamente publicado en el libro "Contamination Control in Healthcare Product Manufacturing" Volumen 3, editado por R.E. Madsen y J. Moldenhauer. Conjuntamente publicado por PDA y DHI y disponible a través de la librería de la PDA. Todos los derechos reservados.

Referencias

1. United States Food and Drug Administration. *Process Validation: General Principles and practices*. January (2011).
2. Health Canada, *Guide-0028 Cleaning Validation Guidelines*. January 2008, pp 1-10.
3. Pharmaceutical Inspection Convection/Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme (PIC/S). PE-006-3 *Validation Master Plan Installation And Operational Qualification Non-Sterile Process Validation Cleaning Validation*. Sep 2009, pp 1-29.
4. United States Food and Drug Administration. *Guide to Inspections Validation of Cleaning Processes*. July 1993.
5. Vergheze, G. and Kaiser, N. (2009). *Cleaning Agents and Cleaning Chemistry*. Pluta, P (eds) *Cleaning and Cleaning Validation Volume I*, Davis Healthcare International and Parenteral Drug Association (2009), Chapter 7, pp 103-121.
6. Vergheze, G. (1998) *Selection of Cleaning Agents and Parameters for cGMP Processes*. *Proceedings of the INTERPHEX Conf., Philadelphia, Reed Exhibition Co, Norwalk, CT, pp 89-99*.
7. Lopolito, P. (2011) *Critical Cleaning for Pharmaceutical Applications*. Kanegsberg, B., and Kanegsberg, E., (eds) *Handbook for Critical Cleaning Applications, Processes and Controls, Second Edition*, CRC Press, Taylor & Francis Group, Chapter 17.
8. Lopolito, P and Rivera, E. (2014) *Cleaning Validation: Process Life Cycle Approach*. Madsen, R and Moldenhauer, J. (eds) *Contamination Control in Healthcare Product Manufacturing, Vol 3*, DHI Publishing, PDA Books, Chapter 10.



CABKA & IPS
better pallets



Fuerte e Higiénico

Perfectos para la industria farmacéutica:

- > Disponible con cubierta cerrada y abierta
- > Disponible con patines cerrados
- > hasta 1250 Kgs en estantería
- > 100 % Higiénico