

|Guide A3P Scientifique & Technique |

EXTRACTO

Anexo 15 Cualificación y validación
Capítulo 10 Validación de la limpieza
Guía práctica de BPF



VOL .Nº 2 // Junio 2018

Responsable

Pierre DEVAUX, experto en gestión de la contaminación, UPS CONSULTANTS

Colaboradores

Margaux ARTHUS, responsable del proceso de mejora continua, GIFRER

Thierry BESNARD, especialista en toxicología, LABORATOIRE LTB

Sophie BOURGOIS, especialista en validación de la limpieza, ASPEN

Ludovic DEMOOR, responsable de producción - Unidad de Prorrrateo, LFB

Marilyne DOUEZ, ingeniera de procedimientos de limpieza, NOVO NORDISK

Sandrine DUCLOS, técnico especialista en validación de la limpieza, CPHACLEAN

Françoise DURAND, responsable científica, ANIOS

Guillaume GARREAU, ingeniero sénior de validación de la limpieza, GALDERMA / GSK CONSUMER HEALTHCARE

Isabelle GONZALEZ, responsable de validación, TEOXANE

Solemn JANVIER, director de laboratorio, SERVIER

Christine LENS, presidente, KEYBIO

Etienne MICHEL, especialista en limpieza y calidad global, GSK VACCINES

Stéphane MONESTIER, director de apoyo de procesos y embalaje, FERRING

Marie-Véronique MUNEREL, directora de garantía de la calidad, VIRBAC

Jean-Baptiste NOIROT COSSON, supervisor de apoyo en técnicas de fabricación, MERCK

Julie RACAUD, responsable de cualificación y validación, AGUETTANT

Thomas ROHAUT, supervisor de validación de la limpieza, AKTEHOM

Emilie SOLLIER, especialista en procedimientos y validación de la limpieza, SANOFI PASTEUR

Lauriane ZUCHUAT, director de garantía de la calidad en los procesos y la validación de la limpieza, VIFOR
PHARMA

Índice

Preámbulo	4
Definiciones	5
Acrónimos	8
§ 10.1	
"La validación de la limpieza debe efectuarse para confirmar la eficacia de los procedimientos de limpieza empleados en cada equipo que está en contacto con el producto."	9
"Se pueden utilizar productos simulados si se cuenta con la correspondiente justificación científica."	10
"La agrupación de equipos del mismo tipo exige una justificación del equipo elegido para la validación de la limpieza."	11
§ 10.2	
"Un aspecto fundamental de los criterios de aceptación enumerados para la validación de la limpieza es una inspección visual de la limpieza. Servirse únicamente de este criterio no suele ser aceptable."	12
"Repetir la limpieza y los análisis hasta que se obtenga un valor aceptable para los residuos no se considera un enfoque aceptable."	14
§ 10.3	
"Se sabe con certeza que un programa de validación de la limpieza puede ser un proceso largo."	15
"... y que puede ser necesario verificar cada lote para determinados productos, por ejemplo, en el caso de los fármacos en fase de experimentación."	16
"Los datos que se obtengan a resultas de la verificación deben ser suficientes para respaldar la conclusión de que el equipo está limpio y listo para ser usado."	16
§ 10.4	
"La validación debe tener en cuenta el nivel de automatización del procedimiento de limpieza."	17
"Si se utiliza un procedimiento de limpieza automático, deberá validarse la gama de funcionamiento habitual concreta para las utilidades y el equipo."	18
§ 10.5	
"Deberá efectuarse una evaluación de todos los procedimientos de limpieza para determinar los factores variables que influyen en la eficacia y el rendimiento de la limpieza, por ejemplo, los operarios, el grado de detalle de los procedimientos como el tiempo de aclarado, etc."	18
"Si se han identificado los factores variables, las situaciones relativas a la situación más desfavorable son las que deben utilizarse como base para los estudios de valoración de la limpieza."	19
§ 10.6	
"Los límites de contaminación residual del producto deben basarse en una evaluación toxicológica. La justificación de los límites seleccionados debe documentarse en el marco de una evaluación de los riesgos que incluya todas las referencias complementarias. Deben establecerse límites para la eliminación de los productos de limpieza empleados. Los criterios de aceptación deben considerar el potencial efecto acumulativo de cada uno de los elementos del equipo utilizado en el procedimiento."	20
1. "Las macromoléculas y los péptidos terapéuticos son conocidos por degradarse y desnaturalizarse cuando se exponen a unos valores pH extremos o al calor, lo que les convierte en farmacológicamente inactivos. En estos casos, no se puede aplicar una evaluación toxicológica."	20
2. "Cuando no sea posible realizar el análisis de determinados residuos de producto específicos, se podrán elegir otros parámetros representativos como, por ejemplo, el Carbono Orgánico Total (COT) y la conductividad."	20
§ 10.7	
"Mientras se llevan a cabo los protocolos de validación de la limpieza deberá tomarse en consideración el posible riesgo de una contaminación microbiana y una contaminación por endotoxinas."	28
§ 10.8	
"La influencia del tiempo transcurrido entre la fabricación y la limpieza, así como el tiempo transcurrido entre la limpieza y la utilización, deberán tenerse en cuenta para definir la duración máxima del estado de suciedad y de limpieza en el procedimiento de limpieza."	29
§ 10.9	
"En caso de fabricación por campaña, será necesario prever el impacto de la limpieza al final de la campaña y utilizar la duración máxima de una campaña (en tiempo y/o número de lotes) para la validación de la limpieza."	31
§ 10.10	
"En caso de adoptar un planteamiento que tenga en cuenta el caso más desfavorable como modelo de validación de la limpieza, será necesario proporcionar una justificación científica para la selección del caso más desfavorable..."	33
"«... se evaluará el impacto que tienen los nuevos productos en el sitio."	34
"La solubilidad, la facilidad de limpieza, la toxicidad y la actividad terapéutica pueden figurar entre los criterios para determinar el caso más desfavorable."	34
§ 10.11	
"Los protocolos de validación de la limpieza deben especificar o catalogar los puntos de muestreo, la justificación de la selección de estos puntos, y definir los criterios de aceptación."	36
§ 10.12	
"La toma de muestras se obtendrá con hisopos o por aclarado, o bien por otros medios en función del equipo de producción. Los materiales y los métodos de toma de muestras no deben condicionar el resultado. Cualquier material de contacto extraído del equipo tendrá que poder reciclarse, al igual que para cada uno de los métodos de muestreo empleados."	37
§ 10.13	
"El procedimiento de limpieza se llevará a cabo tantas veces como sea necesario en función de la evaluación de los riesgos, y cumplirá con los criterios de aceptación para probar que el método de limpieza está validado."	39
§ 10.14	
"Si el proceso de limpieza resulta ineficaz o inapropiado para un determinado equipo, se utilizará un equipo especializado o se adoptarán medidas concretas para cada producto, según lo indicado en las directrices de EudraLex, volumen 4, parte I, capítulos 3 y 5, y como se ha añadido al derecho interno por decisión del director general de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)."	40
§ 10.15	
"En caso de limpieza manual del equipo, es especialmente importante que la eficacia del procedimiento manual se confirme mediante una frecuencia justificada."	41
Referencias bibliográficas	43
Anexo 1 / Ejemplo de un análisis de riesgos para definir los equipos peor caso	44
Anexo 2 / Estado limpio y seco	46
Anexo 3 / Ejemplo de matriz de un producto peor caso	48



Preámbulo

Con la entrada en vigor, el pasado octubre de 2015, del reciente Anexo 15 relativo a las directrices europeas sobre las prácticas correctas de fabricación de medicamentos para uso humano y veterinario Eudralex, volumen 4, el procedimiento de validación de la limpieza ha adquirido una nueva dimensión en el marco de nuestras actividades de producción. El capítulo 10, consagrado por completo a este tema, incluye 8 nuevos párrafos, lo que sin lugar a dudas constituye un cambio reglamentario sustancial en toda regla.

Estas modificaciones han suscitado muchos interrogantes en nuestras plantas industriales en lo que respecta a la implementación de los anteriores párrafos.

Tomemos, por ejemplo, el caso del valor límite de exposición diaria permitida (Permitted Daily Exposure; PDE): "¿Cómo podemos encontrar los datos de origen necesarios para calcular este valor? ¿Tenemos que basarnos únicamente en los estudios toxicológicos? ¿Cómo se calcula este valor? ¿Debemos calcularlo para todos los productos? ¿Tenemos obligatoriamente que solicitar a un toxicólogo "experto reconocido" que nos calcule la PDE?..."

La atención se ha centrado por completo en este valor de PDE y en su aplicación práctica, descrita en las directrices de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) de 2014 sobre la definición de los límites de exposición para análisis de riesgos en instalaciones multiproducto: *Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities*.

No obstante, es importante también tomar en consideración lo siguiente: que más allá de los límites PDE —la obligatoriedad del cálculo de los cuales es o no obligatorio según lo estipulado en un borrador publicado por la EMA en enero de 2017: *Questions and answers on implementation of risk-based prevention of cross-contamination in production and 'Guideline on setting health-based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities'*— el hecho es que los demás puntos del capítulo 10 también tienen que implementarse e incluirse en sus estrategias de validación de la limpieza.

La interpretación de los 15 párrafos del capítulo 10 del Anexo 15 es compleja. Su finalidad es servir de referencia para diversos sectores productivos (medicamentos estériles y no estériles para uso humano, biotecnologías, industria veterinaria), así como para otros sectores industriales como la cosmética y los dispositivos médicos. Dadas las circunstancias, nos pareció apropiado crear un grupo de trabajo sobre el tema, lo más exhaustivo posible, formado por proveedores y fabricantes en representación de un número máximo de sectores industriales. Así fue como, el 26 de septiembre de 2016, se fundó GIC A3P Validation Cleaning (VN).

El objetivo del grupo de trabajo GIC era proporcionarnos una guía de interpretación e implementación de los puntos del capítulo 10 del Anexo 15 de las BPF europeas. Gracias a la labor llevada a cabo y al enriquecimiento que proporciona el intercambio de información, hemos sido capaces de calcular todas las dificultades con las que nos hemos enfrentado en nuestras organizaciones en el momento de definir e implementar las estrategias de validación de la limpieza. Por este motivo hemos querido elaborar una guía lo más pragmática posible. Una guía que no pretende convertirse en la única solución posible, sino llegar a ser una herramienta de trabajo lo más completa posible para ayudarle a definir una estrategia de validación de la limpieza que tenga en cuenta las especificidades de cada una de sus organizaciones

Agradecemos a la asociación A3P que haya confiado en nuestro proyecto y que nos haya permitido llevar a cabo este trabajo en las mejores condiciones.

Definiciones

Aumento de escala	Ascender o trasponer un proceso, es decir, aumentar progresivamente el tamaño de los materiales de producción y los lotes asociados.
Campaña de lotes	Encadenamiento de distintos lotes de un mismo producto sin llevar a cabo un procedimiento de limpieza entre los lotes, pero no necesariamente sin operaciones de limpieza. Se pueden realizar operaciones intermedias de limpieza, como un lavado o incluso un aclarado.
Causa principal	Raíz del problema.
Contacto directo con el producto	Superficie del equipo que está en contacto directo con el producto, un producto intermedio o un ingrediente que forma parte de la composición del producto (solución tampón, medio de cultivo, excipiente).
Contacto indirecto con el producto	Superficie que está en contacto indirecto con el producto o con un componente que forma parte de la composición del producto, o bien una superficie que está en contacto con un elemento que está en contacto directo con el producto. La contaminación se puede transmitir a través de un vector de contaminación.
Criterios de aceptación	Límites, intervalos u otras medidas apropiadas para la aceptación de los resultados.
Descontaminación	Operación que permite reducir la carga de microorganismos (bacterias, hongos, esporas bacterianas, virus...) a un nivel considerado como aceptable.
Desinfección	Véase la norma EN ISO 14885.
Duración de la campaña	Tiempo transcurrido desde el inicio del primer lote hasta la finalización del último lote de la campaña.
Enfoque prospectivo	Cuando la validación se lleva a cabo antes de la producción comercial.
Equipo especializado	Equipo que se utiliza para una única finalidad.
Evaluación de riesgos	Identifica y clasifica los parámetros críticos que pueden influir en el resultado final de la limpieza. Es la etapa inicial de cualquier iniciativa de validación.
Habilitación o cualificación	Reconocimiento de la capacidad de una persona para realizar una operación por parte del formador o mediante pruebas cuantitativas.
Hisopos	Material empleado para la toma de muestras en superficies.
Lavado	Operación de aclarado o lavado sin recirculación del líquido empleado. El agua o el detergente se retiran
Limpieza automática	Procedimiento de limpieza que no requiere la intervención humana (a excepción de la puesta en marcha del ciclo, de la carga de un equipo de autolavado o de la toma de muestras de control).
Limpieza manual	Procedimiento de limpieza consistente en operaciones manuales sucesivas realizadas por un operario cualificado y autorizado. En este tipo de limpieza el operario puede tener que usar distintos materiales y productos de limpieza. En función de la fuerza mecánica que emplee el operario, la limpieza manual conlleva una gran variabilidad en comparación con los procedimientos de limpieza automáticos y semiautomáticos.

Definiciones

Limpieza semiautomática	Procedimiento de limpieza consistente en operaciones manuales y automáticas sucesivas. La intervención de personal es reducida, pero indispensable para el buen desarrollo del procedimiento de limpieza. Por ejemplo, puede ser necesario que un operario active el sistema o las distintas etapas de un ciclo de limpieza en las instalaciones (CIP; cleaning in place), accionando los botones de control para poner en marcha las sucesivas fases de limpieza o preparando soluciones de detergente con la concentración correcta para que un equipo de lavado funcione.
Limpieza superficial	Acción de eliminar someramente el producto sin llevar a cabo una acción de limpieza. El objetivo consiste en limitar los efectos de acumulación de producto. En una campaña de producción esta acción se conoce a veces por el nombre de limpieza intermedia.
Operación de validación	Puesta en marcha de la limpieza de acuerdo con los requisitos del protocolo de validación.
Oxidación	Evolución de la capa pasiva del acero inoxidable hacia la corrosión.
Parámetros críticos	Parámetros que se tendrán en cuenta en un ejercicio de validación. En el ámbito de la limpieza se suelen agrupar bajo la sigla TACT (tiempo, acción, concentración y temperatura).
Pasivación	Tratamiento que se aplica a la superficie de los metales (acero inoxidable...) para acelerar la creación de su capa pasiva de protección.
Peor caso	Conjunto de condiciones que representan el peor de los casos puesto en práctica en el ejercicio de validación (aplicable a los productos, materiales...).
Periodo de pruebas	Pruebas previas a la puesta en servicio de un equipo.
Plan de validación	Documento marco que describe la estrategia global de validación.
Producción continua	Fabricación continua de un mismo producto durante un determinado tiempo o número de lotes.
Producto	Todos los ingredientes o componentes empleados en la producción de un producto farmacéutico: principios activos farmacéuticos (API); antígenos (por ejemplo, las vacunas); excipientes (como sales, azúcares, tensoactivos, medios o incluso soluciones tampón), y adyuvantes o diluyentes (por ejemplo, agua para inyectables, sales...).
Producto simulado	Sustituto (materia prima, producto intermedio o producto acabado) con unas características galénicas, fisicoquímicas o una actividad microbiológica similar a las del producto peor caso pendiente de validación.
Procedimiento de limpieza inadecuado	Todo proceso de limpieza inadaptado (no apropiado o inadecuado) que impide que la validación se complete sin implementar una acción correctiva. Por ejemplo, cuando en el proceso de cualificación se detectan zonas de retención gracias a una prueba de riboflavina por aspersion no conforme o a un material de limpieza inadecuado.

Definiciones

Procedimiento de limpieza ineficaz. Productos en las fases I, II, III y IV.	Todo proceso de limpieza que no permite alcanzar el criterio de aceptación definido en el protocolo.
Proceso de limpieza robusto	Proceso definido como reproducible y eficaz.
Receta de limpieza	Proceso de limpieza.
Skid	Módulo de equipos (plataforma de fabricación, cuba, reactor, con su red de tuberías...).
Solubilidad	Capacidad de mezcla de una sustancia con otra sustancia.
Suciedad, contaminante	Residuo no deseado o residuo relacionado con el producto, el procedimiento y el medio ambiente, que se introduce en el equipo o en el sistema de producción.
Tasa de recuperación	Ratio (en porcentaje) entre la cantidad de producto o detergente recuperado y dosificado con la técnica de referencia, con respecto a la cantidad real de producto o detergente que había inicialmente en la superficie.
Tiempo de almacenamiento en estado de limpieza (Clean Hold Time)	Tiempo transcurrido entre la finalización del procedimiento de limpieza del equipo y el momento en el que el equipo se reutiliza en producción..
Tiempo de almacenamiento en estado de suciedad (Dirty Hold Time)	Tiempo transcurrido entre el final de la fabricación de un producto (fases de descontaminación o aclarado incluidas si se realizan inmediatamente después de la fase de fabricación) y el inicio del procedimiento de limpieza.
Tiempo de espera entre lotes	Tiempo transcurrido entre la finalización de un lote y el inicio del lote siguiente.
Torunda	Sinónimo de hisopo.
Trazador	Elemento químico, cuantificable por método analítico, representativo del producto o del detergente empleado. Permite evaluar la cantidad de productos o de detergente residual que hay en las superficies analizadas después de la extracción de muestras y la dosificación.
Umbral de corte	Etapas del procedimiento de fabricación más allá de la cual un residuo ya no será posiblemente eliminado por el procedimiento.
Utilidad	Fluido que en la industria se distribuye en varias líneas de producción (gas farmacéutico, agua).
Validación concurrente o simultánea	En circunstancias excepcionales, cuando la relación entre riesgo y beneficio para el paciente es elevada, puede ser que el proceso de producción habitual se inicie antes incluso de que haya terminado el programa de validación; en estos casos se puede utilizar un procedimiento de validación simultánea. La decisión de llevar a cabo este tipo de validación deberá estar obligatoriamente justificada, documentada en el plan de validación para que sea visible y que el personal habilitado la apruebe.

Acrónimos

ADE	Exposición diaria aceptable
ADI	Ingesta diaria admisible
CCMT	Máxima contaminación cruzada tolerada
CHT	Tiempo de permanencia del equipo limpio
CIP	Limpieza en las instalaciones
CPP	Parámetros de proceso críticos
CV	Cleaning Validation / VL Validación de la limpieza
DDP	Dosis diaria permitida
DDT	Dosis diaria terapéutica
DHT	Tiempo de permanencia del equipo sucio
DMD	Dosis máxima diaria
DNEL	Nivel sin efecto derivado
LD50	Léthal Dose 50 / DL50 Dosis letal al 50%
LEP	Límite de exposición profesional
LTD	Dosis terapéutica máxima
LOAEL	Concentración mínima con efecto adverso observado
LOD	Límite de detección de un análisis
LOEL	Concentración con mínimo efecto observado
LOQ	Límite de determinación cuantitativa de un análisis
MACO	Remanente máximo permisible
NOAEL	Concentración máxima sin efecto adverso observado
NOEL	Niveles de efectos no observables
PC	Peso corpora
QA	Quality Assurance / AQ Garantía de calidad
SAL	Surface Acceptable Limit / LAS Límite máximo aceptable de contaminación en superficie
SBS	Tamaño de lote pequeño
TOC	Total Organic Carbon / COT Carbono orgánico total
TTC	Umbral de preocupación toxicológica

§10.1 : "La validación de la limpieza debe efectuarse para confirmar la eficacia de los procedimientos de limpieza empleados en cada equipo que está en contacto con el producto."

La validación de la limpieza debe ser capaz de garantizar la reproducibilidad y la eficacia de los procedimientos de limpieza. Permite, por tanto, garantizar la robustez del procedimiento de limpieza.

La validación de la limpieza depende:

- de los productos (producto acabado, materia prima, productos intermedios de fabricación),
- de los equipos,
- de los procedimientos (procedimiento de fabricación y procedimiento de limpieza),
- del medio ambiente.



Figura 1. Perímetro de validación de la limpieza

El perímetro de validación de la limpieza tendrá en cuenta las superficies de los equipos que presentan un riesgo de contaminación para el producto siguiente.

Más allá de la noción de contacto con el producto, se tendrán en cuenta los puntos siguientes para definir el campo de aplicación de la validación:

- **El riesgo de contaminación por un residuo de producto (contaminación cruzada):** transferencia de un ingrediente empleado en la producción de un producto A a un producto B.
- **El riesgo de contaminación microbiológica:** riesgo de proliferación de microorganismos (por ejemplo, durante el DHT) y de la presencia o liberación de endotoxinas.
- **El riesgo de contaminación a través de los productos de limpieza o desinfección:** riesgo de encontrar compuestos empleados en el procedimiento de limpieza.
- **El riesgo de contaminación a través del medio ambiente (en el CHT):** riesgo de proliferación de microorganismos y partículas.

Los elementos que presentan un riesgo de contaminación identificada, por contacto directo