



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Estudios Superiores Zaragoza

**REPORTE DE VALIDACIÓN DE LA LIMPIEZA EN
EQUIPOS DE PROCESO**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
INGENIERO QUÍMICO

POR

Rosa Isela Rosas López

DIRECTOR

I.Q. José Antonio Zamora Plata

MÉXICO, D. F., MAYO DE 2015.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



ÍNDICE

RESUMEN	IV
ABREVIATURAS.....	V
DEFINICIONES	VI
INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS	2
ALCANCE	2
CAPÍTULO 1 CONSIDERACIONES GENERALES.....	3
1.1 ¿Qué es la Biotecnología?	3
1.2 Industria Biofarmacéutica.....	5
1.3 El Rol del Ingeniero químico en la industria	6
1.4 Validación parte fundamental de la calidad	7
CAPÍTULO 2 VALIDACIÓN DE LIMPIEZA	9
2.1 Generalidades	9
2.2 Validación de Limpieza.....	15
2.3 Ejecución de la validación de limpieza	27
2.4 Importancia de la validación de limpieza	34
CAPITULO 3 ACTIVIDADES DESARROLLADAS	36
3.1 Limpieza de equipos o sistemas en contacto directo con producto .	36
3.2 Evaluación de los métodos de muestreo en la determinación de residuos.....	55
3.3 Capacitación y apoyo en actividades de validación de limpieza	62
CONCLUSIONES.....	66
ANEXOS	68
BIBLIOGRAFÍA.....	72



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Elementos del Plan Maestro de Validación	13
Tabla 2. Residuos presentes en los procesos	19
Tabla 3. Métodos analíticos: Ventajas y desventajas	20
Tabla 4. Criterios de aceptación de los procesos de limpieza y sanitización....	25
Tabla 5. Elementos del Reporte de Validación de Procesos	32
Tabla 6. Resultados de muestreos en el “Seguimiento de Limpiezas en Áreas de Fabricación”	40
Tabla 7. Porcentaje de resultados obtenidos del Seguimiento de Limpiezas....	43
Tabla 8. Muestreos ejecutados por producto	44
Tabla 9. Parámetros de desempeño del proceso al término de la limpieza – Fermentador 500	47
Tabla 10. Parámetros de desempeño del proceso al término de la limpieza – Centrífuga PW	49
Tabla 11. Parámetros de desempeño del proceso al término de la limpieza – Cromatógrafo.....	51
Tabla 12. Parámetros de desempeño del proceso al término de la limpieza – Tanque 120L	61
Tabla 13. Lista y agrupación de los productos de la Planta de Bioprocesos TII	61

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Métodos de muestreo	22
Figura 2. Metodología para la validación de los procesos de limpieza.....	27
Figura 3. Diagrama de validación del proceso de limpieza	33
Figura 4. Representación esquemática de equipos compartidos en el proceso	37
Figura 5. Métodos Analíticos utilizados en la determinación de residuos	38
Figura 6. Recobro por el método de muestreo por enjuague.....	55
Figura 7. Recobro por el método de muestreo por hisopo.....	56
Figura 8. Resultados del % recobro por enjuague de EXM2 (vidrio).....	58
Figura 9. Resultados del % recobro por enjuague de ITFIB (vidrio).....	59
Figura 10. Resultados del % recobro por hisopo de ITFIB (vidrio).....	60
Figura 11. Diagrama de bloques del activo considerado como peor caso	62



ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfica 1. Análisis estadístico del Seguimiento de Limpiezas en Áreas de Fabricación.....	42
Gráfica 2. Representación gráfica de los muestreos ejecutados por producto .	44
Gráfica 3. Parámetros del proceso. TOC del enjuague al término de la limpieza del Fermentador 500.....	46
Gráfica 4. Parámetros del proceso. Conductividad del enjuague al término de la limpieza del Fermentador 500.....	46
Gráfico 5. Parámetros del proceso. TOC del enjuague al término de la limpieza de la Centrifuga PW.....	48
Gráfica 6. Parámetros del proceso. Conductividad del enjuague al término de la limpieza de la Centrifuga PW.....	48
Gráfica 7. Parámetros del proceso. TOC del enjuague al término de la limpieza del Cromatógrafo.....	50
Gráfica 8. Parámetros del proceso. Conductividad del enjuague al término de la limpieza del Cromatógrafo.....	50
Gráfica 9. Parámetros del proceso. TOC del enjuague al término de la limpieza del Tanque 120L.....	52
Gráfica 10. Parámetros del proceso. Conductividad del enjuague al término de la limpieza del Tanque 120L.....	52



RESUMEN

Actualmente, los procesos de limpieza y su validación son considerados parte fundamental del aseguramiento de la calidad garantizando que los productos se fabrican de forma continua y controlada bajo niveles de calidad adecuadas para su uso previsto. Por lo cual, dichos procesos deben ser apegados a la normatividad de referencia, de acuerdo al cumplimiento regulatorio.

Como parte de las actividades de validación de limpieza se implemento un plan emergente, el cual consistió en evaluar las limpiezas iniciales de los equipos que tuvieran contacto directo con producto previo a su uso en el proceso. De igual manera se determinó la efectividad de los métodos de muestreo para recuperar al analito de interés de las superficies que se desean muestrear, lo que también se conoce como recobro. Y por último se revisaron los procesos de fabricación en la ejecución de protocolos de validación de limpieza.

La evidencia documental obtenida de dichas actividades fueron favorables, por lo que provee un alto grado de certeza de que los procesos de limpieza son efectuados correctamente en la Planta de Bioprocesos TII, generándose resultados consistentes para que dichas actividades continúen ejecutándose conforme a las especificaciones establecidas en los Lineamientos de la Dirección de Biotecnología *“Limpieza, sanitización, esterilización y descontaminación en bioprocesos de fármacos”* y de acuerdo a los atributos de calidad establecidos en las normas NOM-059-SSA1-2013, *“Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos”* y NOM-164-SSA1-2013, *“Buenas Prácticas de Fabricación para fármacos”*.



ABREVIATURAS

BPF	Buenas Prácticas de Fabricación
CAPA	Acciones correctivas, acciones preventivas (<i>por sus siglas en inglés, Corrective Action and Preventive Action</i>)
CIP	Limpieza en sitio (<i>por sus siglas en inglés, Clean In Place</i>)
ELISA	Prueba inmunoabsorbente de unión enzimática (<i>por sus siglas en inglés, Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>)
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
HPLC	Cromatografía de Líquidos de Alto Desempeño (<i>por sus siglas en inglés, High-Performance Liquid Chromatography</i>)
ICH	Conferencia Internacional de Armonización (<i>por sus siglas en inglés, International Conference on Harmonisation</i>)
IFA	Ingrediente Farmacéutico Activo
IML	Instrucción Maestra de Limpieza
IMP	Instrucción Maestra de Producción
IT	Instrucción de Trabajo
PDA	Asociación Parental de Medicamentos (<i>por sus siglas en inglés, Parenteral Drug Association</i>)
PMV	Plan Maestro de Validación
PMVL	Plan Maestro de Validación de Limpieza
PNO	Procedimiento Normalizado de Operación
TOC	Carbono Orgánico Total (<i>Total Organic Carbon</i>)



DEFINICIONES

Acción correctiva	Actividades que son planeadas y ejecutadas, con el fin de corregir una desviación o no conformidad.
Acción preventiva	Actividades que son planeadas y ejecutadas, para eliminar la causa de una desviación o no conformidad u otra situación potencialmente indeseable y evitar su recurrencia.
Acondicionamiento	Todas las operaciones a las que tiene que someterse un producto a granel hasta llevarlo a su presentación como producto terminado.
Analito	El componente específico medido en un análisis.
Aseguramiento de calidad	Conjunto de actividades planeadas y sistemáticas que lleva a cabo una empresa, con el objetivo de brindar confianza, de que un producto o servicio cumple con los requisitos de calidad especificados.
Buenas prácticas de fabricación	Conjunto de lineamientos y actividades relativas al control del personal, equipo, instalaciones, documentación, materiales, y de todas las etapas del proceso de fabricación a fin de garantizar que los fármacos elaborados cumplan con las especificaciones establecidas.
Calibración	Demostración de que un instrumento particular o dispositivo produce resultados dentro de límites especificados, en comparación con los producidos por una referencia o estándar trazable sobre un intervalo de mediciones establecido.
Calidad	Cumplimiento de especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso.
Calificación	Realización de las pruebas específicas basadas en conocimiento científico, para demostrar que los equipos, sistemas críticos, instalaciones, personal y proveedores cumplen con los requerimientos previamente establecidos, la cual debe ser concluida antes de validar los procesos.
Contaminación	A la presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables.
Contaminación cruzada	Presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables, procedentes de un proceso o producto diferente.
Contaminante	A las impurezas indeseables de naturaleza química o microbiológica, o de materia extraña, presentes en un insumo, producto intermedio o producto terminado.



Crterios de aceptación	Especificaciones, estándares o intervalos predefinidos que deben cumplirse bajo condiciones de prueba preestablecidas.
Elemento de Validación	Cualquier instrumento, equipo, sistema, espacio físico, software, proceso o método analítico que tenga impacto directo en la calidad del producto y que sea sujeto de un proceso de calificación o validación.
Equipo compartido	Equipo que es usado para la producción de más de un producto.
Equipo dedicado	Equipo que es usado permanentemente para la producción de un solo producto.
Especificación	Descripción de un material, sustancia o producto que incluye los parámetros de calidad, sus límites de aceptación y la referencia de los métodos a utilizar para su determinación.
Esterilización	Acto o proceso, físico o químico, que destruye o elimina todos los microorganismos viables, incluyendo esporas bacterianas. A pesar de definirse en términos absolutos, la acción de esterilización usualmente se expresa en términos de probabilidad de supervivencia de una cantidad conocida de un microorganismo específico (F_0)
Fabricación	Operaciones involucradas en la elaboración de un medicamento desde la recepción de insumos, liberación, almacenamiento y distribución como producto terminado.
Fármaco (producto activo)	Sustancia natural, sintética o biotecnológica que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presenten en forma farmacéutica y que reúna las condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.
Limpieza	Proceso usado para remover los contaminantes de producto, de materiales relacionados al procesos de fabricación, o ambientales, a niveles aceptables.
Muestra	Cantidad de material cuya composición es representativa del lote que va a ser examinado.
Peor caso	Condición o conjunto de condiciones que abarcan límites y circunstancias superiores y/o inferiores de procesamiento, dentro de procedimientos de operación normalizados, que poseen la mayor oportunidad de falla en el proceso cuando se compara con condiciones ideales.



Plan maestro de validación	Documento que especifica la información referente a las actividades de validación que realizará la compañía, donde se definen detalles y escalas de tiempo para cada trabajo de validación a realizar. Las responsabilidades relacionadas con dicho plan deben ser establecidas.
Procedimiento normalizado de operación	Documento que contiene las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una operación.
Proceso	Conjunto de actividades mutuamente relacionadas o que interactúan, las cuales transforman elementos de entrada en resultados.
Proceso de fabricación	Es la transformación de materias primas a productos intermedios o finales a través de una sola operación o una secuencia de operaciones, involucrando instalaciones, personal, documentación y ambiente.
Protocolo de validación	Plan de trabajo escrito que describe la forma en la que se llevará a cabo una calificación o validación, estableciendo los objetivos, procedimientos, métodos y criterios de aceptación, para realizar un estudio.
Remanente	La cantidad de producto que queda en un equipo de proceso o en un envase como consecuencia de su manipulación durante el proceso de producción o envasado.
Reporte de validación	Documento de la realización de operaciones, proyectos o investigaciones específicas, que incluye resultados, conclusiones y recomendaciones del programa de validación terminado.
Residuo	Conjunto de sustancias que quedan en el equipo después de su limpieza.
Sanitización	Acción de eliminar o reducir los niveles de partículas viables por medio de agentes físicos o químicos, posterior a la actividad de limpieza.
Seguridad	Valoración del beneficio que produce un medicamento frente a sus posibles riesgos en un momento dado.
Sistema de gestión de calidad	Es la manera como la organización dirige y controla las actividades asociadas con la calidad.



Sistema (o equipo) de impacto directo	Un sistema (o equipo) que se espera tenga impacto directo en la calidad del producto. Estos sistemas (y equipos) se diseñan y arrancan de acuerdo con las Buenas Practicas de Ingeniería pero, además, son sujetos a prácticas de calificación como la revisión de diseño, control y prueba contra especificaciones u otros requerimientos necesarios para el cumplimiento de las BPF.
Sistema (o equipo) de impacto indirecto	Un sistema (o equipo) que no se espera tenga impacto directo en la calidad del producto, aunque normalmente dará servicio a un sistema de impacto directo. Estos sistemas (y equipos)
Sistema (o equipo) sin impacto	Un sistema (o equipo) que no tendrá ningún impacto directo, ya sea directa o indirectamente, en la calidad del producto. Estos sistemas (y equipos) se diseñan y arrancan de acuerdo con las Buenas Practicas de Ingeniería, únicamente.
Validación	Evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones y los atributos de calidad establecidos.
Validación de limpieza	Evidencia documentada de que un procedimiento de limpieza para las áreas y equipos usados en la fabricación reduce a un nivel preestablecido los residuos del agente de limpieza y del producto procesado.
Verificación	Confirmación objetiva del cumplimiento de requisitos.
Verificación continua de proceso	Estrategia alternativa a la validación de proceso en la que el desempeño del proceso de fabricación es monitoreado y evaluado continuamente.



INTRODUCCIÓN

Uno de los principales temas de discusión por la que atraviesa la industria farmacéutica, demandando gran cantidad de esfuerzo en aspectos de investigación y desarrollo, es el uso de diferentes tecnologías basadas en la manipulación y transformación de sistemas biológicos, organismos vivos o algunos de sus derivados para crear o modificar productos o procesos de uso específico. En este contexto, la Planta de Bioprocesos TII hace uso de dichas técnicas biotecnológicas en la fabricación de los Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA) capaces de ser consumidos por el hombre por lo que es necesario llevar a cabo un plan de acción que permita proteger al consumidor preservando la calidad del producto a través de la aplicación de las buenas prácticas de fabricación lo cual incluye la limpieza de equipos y sistemas que entren en contacto directo con el producto.

Si bien, los procesos de limpieza de los elementos que tienen contacto con producto activo buscan remover residuos de una etapa previa del proceso y preparar a dichos elementos para su uso en la fabricación de un nuevo lote, ya sea del mismo producto o de uno distinto; debido a que la mayoría de los procesos de fabricación son de carácter orgánico.

Por consiguiente la validación de dichos procesos y sobre todo los procedimientos de limpieza deberán ser validados de acuerdo a la regulación descrita en las normas oficiales mexicanas NOM-059-SSA1-2013, *“Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos”* y NOM-164-SSA1-2013, *“Buenas Prácticas de Fabricación para fármacos”*. Es por ello que las actividades de verificación de las limpiezas iniciales en equipos y sistemas son ejecutadas durante los procesos de fabricación; dado que los elementos presentes pueden no cumplir con los criterios de aceptación predeterminados. De manera que será necesario establecer técnicas de limpieza que eviten la generación de contaminantes en etapas del proceso y garanticen la calidad del producto.



OBJETIVO

- 1.** Proporcionar evidencia referente al no cumplimiento en equipos o sistemas que tengan contacto directo con IFA, a fin de aportar las recomendaciones necesarias para que el producto cumpla con niveles predeterminados de aceptabilidad.
- 2.** Evaluar los métodos de muestreo empleados (enjuague e hisopo) en la determinación de residuos de contaminantes mediante el porcentaje de recobro.
- 3.** Revisar el proceso de fabricación de biofarmacéuticos en la Planta de Bioprocesos TII para determinar el cumplimiento de los protocolos de validación de limpieza.

ALCANCE

El estudio del presente reporte corresponde a los procesos de fabricación de biofármacos en la determinación de residuos en equipos y sistemas en contacto directo con producto activo, bajo los criterios de aceptación predeterminados para la Planta de Bioprocesos TII en el área de validación. Apegándose a las Buenas Practicas de Fabricación (BPF).



CAPÍTULO 1. CONSIDERACIONES GENERALES

La mayor parte de los productos farmacéuticos provienen de compuestos de origen natural, que derivado de plantas o microorganismos puede como molécula pura, sintetizarse químicamente. El proceso de tomar algunos cientos de plantas o microorganismos, generar extractos, seleccionar una actividad biológica nueva o de mayor potencia, purificar e identificar el compuesto activo, desarrollar el método de síntesis, y determinar la utilidad clínica, puede llevar alrededor de algunos años, y un costo sumamente elevado. Aún así, nada garantiza que el producto aparezca en clínicas y hospitales, y llegue al consumidor en farmacias como un producto de interés comercial.

La industria farmacéutica tiene por vocación producir medicamentos de calidad y con total garantía de seguridad. Por lo que en términos generales, la biotecnología en el sector salud aporta nuevos procedimientos terapéuticos y de diagnóstico, nuevas técnicas de producción, posibilidad de mejoramiento de los procedimientos tradicionales y sobre todo una amplia innovación en productos.

1.1. ¿Qué es la Biotecnología?

La biotecnología es un conjunto de métodos y conocimientos a través de los cuales se hace uso de organismos vivos para la generación de nuevos productos, procesos y servicios, aplicables a las áreas de la agricultura, alimentación, farmacia, química y a la protección del ambiente. Este conjunto de conocimientos y herramientas constituye no solamente un activo campo de investigación y generación de nuevo conocimiento, sino un motor económico para la industria y el desarrollo sustentable de un lugar determinado, aprovechando la tecnología, la materia y la energía de origen biológico a favor del ser humano.



De acuerdo a las referencias bibliográficas la biotecnología puede dividirse en cuatro aspectos fundamentales.

- La primera se le conoce como biotecnología tradicional de fermentaciones; formada por productos obtenidos de cultivos fermentativos, y posteriormente convertido como tecnología microbiana, de ahí la producción de alimentos y bebidas, la masa de panificación, las bebidas alcohólicas fermentadas como el vino y cerveza, o las fermentaciones que preceden de la destilación como el ron y el brandy o los derivados lácteos como los quesos y el yogurt son algunos ejemplos de ello.
- La segunda biotecnología comenzó por las fermentaciones industriales asociadas a la producción de compuestos utilizados en alimentación, farmacia y procesamiento de materiales; es decir tecnologías microbianas que sirven para la obtención de antibióticos, aminoácidos, enzimas y ácidos orgánicos, alcoholes y solventes de uso en la industria química, farmacéutica y de alimentos.
- El tercer aspecto fundamental, se basa en el manejo de genes; es decir por la tecnología del ADN recombinante, llamada la Ingeniería Genética en la cual se incluyen los métodos de propagación vegetativa de plantas y la clonación de células microbianas, vegetales y animales.
- Y por último está la biotecnología basada en tecnologías emergentes derivadas de la biología molecular: la genómica, la proteómica y la metabólica.

Lo anterior se resume en que la biotecnología es un área multi e interdisciplinaria, donde todas las ciencias biológicas y químicas tienen uso real y potencial, aplicadas tanto a la investigación básica como a la resolución de problemas prácticos y la generación de bienes y servicios.



1.2. Industria Biofarmacéutica

La industria biofarmacéutica se remonta desde hace muchos años atrás cuando el proceso de tomar algunos cientos de plantas o microorganismos, para generar extractos, seleccionar una actividad biológica nueva y de mayor potencia para así ser desarrollado un método de análisis determinándose la utilidad clínica, puede llevar demasiados recursos como son tiempo, esfuerzo y dinero. Hoy en día los medicamentos de origen biológico comprenden una amplia variedad de medicamentos, obteniéndose a partir de organismos vivos o de sus tejidos; estas fuentes de producción incluyen cultivos de células o de microorganismos o la extracción a partir de tejidos o de fluidos biológicos como la sangre.

Otra contribución de la biotecnología en el campo de la salud, consiste en la generación de enzimas, procedimientos moleculares e inmunológicos para el diagnóstico y detección temprana de enfermedades degenerativas infecciosas.

Llevar un fármaco al mercado requiere de muchos factores en los cuales están involucrados investigadores altamente calificados, infraestructura de fabricación e investigación, equipos, fabricantes, personal jurídico de patentes, personal de publicidad y ventas, entre otros. Por consiguiente, la industria farmacéutica afecta a farmacias, hospitales, médicos, distribuidores y pacientes.

La principal aportación de la biotecnología en farmacia consiste en la reducción del tiempo entre el desarrollo de un producto y su colocación en el mercado, continúa siendo el motor de inversión y desarrollo en biotecnología farmacéutica. El potencial que la biotecnología ofrece para el desarrollo de nuevas drogas, específicas para cada paciente, basadas en modelos moleculares y sistemas de cómputo, continúa siendo de gran importancia para la industria farmacéutica; este tipo de desarrollo



contrasta con el basado en diversidad química en la naturaleza, y que típicamente se usa para el descubrimiento de nuevos fármacos.

Debido a ello, México tiene un importante potencial en el desarrollo de la biotecnología orientada al campo de la salud humana, enfrentando la necesidad de impulsar negocios de biotecnología basados en innovación de procesos y productos, así como de sistemas de diagnóstico.

1.3. El rol del Ingeniero Químico en la Industria

La Ingeniería Química tiene por objetivo aplicar las ciencias básicas en la creación, diseño, mejora y utilización de equipos, procesos, materiales, energía e información, con la finalidad de producir productos y servicios bajo criterios de calidad, de manera integra y segura, respetando en todo momento al ambiente, logrando procesos replicables y fiables en beneficio de la humanidad.

Por lo tanto, el perfil de ingeniero químico es muy amplio, su desarrollo profesional comprende los siguientes campos de actividad:

- Control de procesos, automatización e instrumentación.
- Informática, programación y manejo de computadoras.
- Energéticos, fuentes alternas de energía.
- Productividad y calidad
- Biotecnología
- Investigación
- Polímeros, plásticos y cerámicos.
- Manejo de desechos tóxicos.
- Administración y ventas, entre otros.

En la industria biofarmacéutica y en cualquier otra industria es de gran importancia considerar herramientas de calidad para asegurar que los



procesos de producción son efectivos y confiables. En este sentido cada ingeniero tiene la opción y responsabilidad de aplicar el método o estrategia que sea más eficaz siempre teniendo en cuenta los principios de buenas practicas de documentación, fabricación y mejora continua.

1.4. Validación parte fundamental de la calidad

Dentro de las buenas prácticas de fabricación (BPF) la validación constituye uno de los principales requisitos de calidad a cumplir para garantizar la satisfacción del consumidor, esto se debe al nivel de confianza que proporcionan los productos al reducir el riesgo en todo sentido al usuario final. Los beneficios fundamentales cuando se tiene un proceso validado se enlistan a continuación:

- a. Aseguramiento de calidad. Un proceso validado asegura y garantiza el mantenimiento de las propiedades de la calidad en un producto determinado; si bien, tener la total confianza en la calidad del producto que se fabrica es casi imposible por lo que las buenas prácticas de manufactura o GMP (*por sus siglas en inglés Good Manufacturing Practices*) y los procesos de validación son conceptos que no pueden ser separados y que son esenciales usados en la preservación de la calidad.
- b. Requerimientos regulatorios. En México y en todo el mundo se va haciendo cada vez más necesario para las empresas farmacéuticas, biológicas y de dispositivos médicos el tener cada proceso de fabricación validado.
- c. Reducción de costos. Con base a la experiencia nos muestra que un proceso validado es un proceso más eficiente y en el que se reducen los retrabajos, los rechazos y los desperdicios. La validación de procesos es fundamentalmente una práctica de buenos negocios.

La validación de los procesos y procedimientos de limpieza de equipos, utensilios y áreas además de que constituyen un requerimiento regulatorio



en la industria farmacéutica, constituye una buena práctica que evidencia la efectividad del mismo por lo que no debe de olvidarse que el principal objetivo de cualquier proceso validado es asegurar al máximo la calidad, pero sobretodo la seguridad y funcionalidad del producto que se produce especialmente cuando se habla de medicamentos o dispositivos médicos.



CAPÍTULO 2. VALIDACIÓN DE LIMPIEZA

La validación tiene por objetivo demostrar la capacidad de proporcionar de forma continua y reproducible, productos homogéneos de acuerdo a las especificaciones de calidad. Para ello es imprescindible el conocimiento profundo del proceso, a fin de realizar un análisis de riesgo; así como la detección de puntos críticos que puedan incidir alterando la calidad del producto. El esfuerzo de validar debe estar desarrollada por personal calificado y capacitado; el equipo de validación debe estar formado por personas multidisciplinarias que abarquen un conocimiento en: Producción, desarrollo, investigación, ingeniería y calidad.

Por otra parte, la validación se auxilia de innumerables herramientas de calidad para asegurar que todo el método de validación sea correcto pero sobre todo, efectivo. En este sentido cada ingeniero o equipo de validación tiene la opción y responsabilidad de aplicar el método o estrategia que sea más eficaz siempre teniendo en cuenta los principios de buenas prácticas de documentación, fabricación y mejora continua.

2.1. Generalidades

De acuerdo a la NORMA oficial mexicana NOM-059-SSA1-2013 *“Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos”* y NOM-164-SSA1-2013 *“Buenas Prácticas de Fabricación para fármacos”*; se define a la validación como *“Evidencia documental generada a través de la recopilación y evaluación de los datos obtenidos en la calificación y de las pruebas específicas, basadas en conocimiento del proceso, sistema o método, para demostrar funcionalidad, consistencia y robustez”*; por lo que la validación por sí misma no mejora los procesos, únicamente confirma que su desempeño es el adecuado y que se encuentra bajo control.

La validación ofrece una serie de ventajas, como son:

- Reducción de las pérdidas en los procesos



- Disminución del riesgo de variaciones en la calidad
- Disminución del riesgo de incumplimiento de los requisitos
- Reducción de la cantidad de pruebas de control de calidad en el proceso y en el producto terminado
- Aumento de seguridad y confianza en la calidad del producto

Son por estas razones que la validación es de gran importancia para el Sistema de Gestión de Calidad, puesto que proporciona evidencia necesaria para asegurar que la fabricación de un Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) cumplirá con sus debidas especificaciones.

Para producir biomedicamentos capaces de ser consumidos por el hombre deben tomarse en cuenta los distintos tipos de validación, que deben ser consideradas específicamente en relación con la producción.

- *Validación Prospectiva*, llevada a cabo antes de la distribución de un producto nuevo o un producto existente bajo una nueva revisión del proceso de manufactura, en donde la revisión puede afectar las características.
- *Validación Retrospectiva*, se lleva a cabo cuando la validación de un proceso ya está en distribución. Está basada en datos acumulados durante el proceso de producción, pruebas y control de datos.
- *Validación Concurrente*, es una validación prospectiva en donde el lote se distribuye basado en pruebas extensivas antes de completar el proceso de validación.

La revalidación es necesaria para asegurar que cualquier cambio introducido intencionalmente o no, no varíe la consistencia del proceso de producción, lo que permitirá que no existan variaciones en la calidad del producto; por lo que puede ser clasificada en dos categorías:



- a. Revalidación en caso de cambios debe ser realizada después de cualquier cambio que afecte las características establecidas del producto. Estos cambios pueden incluir las materias primas, materiales de envase, procesos de producción, el equipamiento, los controles del proceso, áreas de producción, o los sistemas de apoyo (agua, vapor, etc.)
- b. La Revalidación periódica es necesaria aunque no se hayan introducido cambios intencionales. Pueden producirse cambios en los procesos ya sea por parte de los operadores o en el equipamiento durante su uso.

Cualquiera de ellas son aceptadas para dar evidencia documentada y demostrar que un proceso opera bajo condiciones predeterminadas, a pesar de que no existan cambios significativos, es útil revalidar el proceso periódicamente para evaluar que se siguen cumpliendo con los parámetros preestablecidos y que no ha habido variaciones impactantes en el proceso que influya en la calidad del producto.

La validación transita por cuatro etapas o fases, las cuales son necesarias para determinar si los elementos involucrados en los procesos se encuentran aptos para su uso, dichas etapas o fases se enlistan a continuación:

- 1. Calificación del diseño (DQ);** se aplica a elementos nuevos para asegurar con anticipación que el elemento cumple los requerimientos técnicos de operación y de buenas prácticas de fabricación con la finalidad de que los procesos sean confiables y seguros.
- 2. Calificación de la instalación (IQ);** es considerada como la verificación del elemento instalado y su efecto sobre la calidad del producto, cumpliendo con las especificaciones del fabricante.



3. Calificación de la operación (OQ); se le da esta calificación a equipos o sistemas que operan de acuerdo a los parámetros establecidos por el fabricante o usuario, cumpliendo con sus condiciones de operación normales.

4. Calificación del desempeño (PQ); se determina en base a las condiciones de uso diario del equipo o sistema en el cual su desempeño es basado en parámetros de trabajo permitidos para cada producto.

La documentación de la validación es una parte fundamental, consiste en elaborar una evidencia documentada en la calidad de los productos fabricados, cumpliendo con seguridad, identidad, potencia, pureza y seguridad.

Los elementos claves utilizados en la validación son claramente definidos y documentados en un PMV. Dicho plan es un pre-requisito importante para un programa de validación, ya que provee un resumen de la filosofía, política, intenciones y enfoque que tiene la empresa en referencia a las actividades de validación.

El PMV debe contener como mínimo la siguiente información: Política de la validación; Revalidación; Estructura organizacional para las actividades de validación; Responsabilidades por parte de las áreas involucradas en el desarrollo de la validación; Listado de instalaciones, equipos, sistemas y procesos que se deben validar o calificar según sea el caso; así como el formato de la documentación empleada para los protocolos, reportes e informes, control de cambios y referencias a documentos anteriores.

En la Tabla 1 se muestran algunos de los componentes típicos de un PMV; este documento también debe ser actualizado en correspondencia con los cambios que puedan hacerse en el tiempo de vida del IFA siempre que estos estén bien fundamentados.



Tabla 1. Elementos del Plan de Maestro de Validación

Sección	Contenido
Objetivos	Se definen los objetivos que persigue el documento.
Alcance	Se definen las etapas del proceso que requieren validación cuando y donde será ejecutada la validación.
Responsabilidades	Se definen las responsabilidades para la preparación, ejecución, pruebas, revisión y aprobación de los procesos de validación.
Descripción del proceso y sistemas críticos	Se describen las fases del proceso de obtención y los sistemas, usando donde sea posible esquemas y diagramas de flujo, detallando los que se consideren críticos.
Criterios de aceptación	Se exponen los criterios generales y específicos sobre los cuales se basara la aceptación de la validación.
Cronograma	Se exponen los plazos de tiempo en que se ejecutarán los ejercicios de validación.
Personal	Se lista el personal involucrado en los ejercicios de validación y su calificación.
Programas de Apoyo	Se describen brevemente los programas de capacitación, control de cambios, calibración, monitoreo ambiental, etc.
Anexos	Se relacionan las figuras y diagramas de referencias en el texto.

Nota. Fuente: Mosquera Sierra (2005). *Validación y las buenas practicas de fabricación en la producción de ingredientes farmacéuticos activos no estériles de origen natural* (p. 5). Centro Nacional de Investigaciones Científicas Ciudad de La Habana, Cuba.



El documento clave necesario para el desarrollo de la validación es el protocolo de validación, este documento debe redactarse de forma clara y concisa así mismo tendrá que estar fechado, elaborado y aprobado por personas competentes en el que se describen en forma detallada la planificación del proceso de validación de que se trate.

El protocolo de validación es un plan escrito que establece como debe de realizarse el estudio de validación, el cual contiene espacios donde se registraran los datos primarios de las mediciones que se realicen.

Las partes que comprende este documento son:

- El objetivo del estudio. Es el propósito general del estudio para productos o procesos.
- Una descripción completa de los procedimientos a seguir. Se describe el procesos a validar y el diagrama de flujo del mismo, identificando claramente la fase a validar. Debe especificarse también el equipo que interviene en esta fase.
- Los parámetros que se medirán. Se identifican los parámetros que van a ser medidos y los equipos mediante los cuales van a ser registrados. Se documenta la calificación previa del equipo a calificar.
- Cómo se analizarán los resultados. Se define el tratamiento y análisis que se le dará a los resultados, ya sea un enfoque estadístico, realización de gráficos de control u otro.
- Los criterios de aceptación determinados con anterioridad para extraer las conclusiones. Deben quedar claramente establecidos de forma que garanticen la efectividad de la validación y permitan llegar a conclusiones precisas a partir de los resultados.

Los resultados del protocolo de validación deben de prepararse y conservarse como evidencia escrita en el reporte de validación,



debidamente firmado y fechado por las personas designadas, el reporte resumirá los resultados y conclusiones obtenidas durante la validación; los resultados serán evaluados, analizados y comparados contra los criterios de aceptación definidos en el protocolo, dichos criterios serán cumplidos para considerar aprobado el estudio realizado.

2.2. Validación de Limpieza

En el presente trabajo se desarrollaron actividades enfocadas a los procesos de validación de limpieza en equipos y sistemas que tengan contacto directo con el Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA); ya que estos elementos se consideran críticos por el efecto negativo en la calidad del producto.

Por lo que es necesario que dichos procesos de limpieza se encuentren descritos en un documento (IML, IMP, PNO, IT), que deberá contener la siguiente información (dependiendo el tipo de proceso de limpieza de que se trate):

- Materiales y utensilios necesarios para llevar acabo el proceso de limpieza, identificando el agente de limpieza a utilizar así como su concentración y preparación (en el caso que sea necesario la preparación de una disolución)
- Calidad del agua de enjuague a utilizar en los diferentes pasos.
- Instrucciones de limpieza a las que se haga referencia. Estos deben contener el armado y desarmado del elemento en cuestión.
- Deben estar descritos los parámetros críticos del proceso de limpieza, tales como tiempo, temperatura, pH, volumen, flujo, presión o cualquier otro que se requiera. Así como sus límites de acción, como son el tiempo que puede permanecer sucio el elemento después de su uso y hasta su limpieza; o el tiempo que puede



permanecer limpio el elemento después de su limpieza y hasta su uso.

- Identificar que punto de muestreo es el conveniente así como el número de muestras que se generen y el manejo de estas en el caso que se requieran.
- El método de muestreo a utilizar de acuerdo al elemento involucrado en el proceso.
- Establecer los métodos analíticos a utilizar (haciendo referencia al PNO o IT que lo describe), incluyendo la forma de preparación de las muestras para cada atributo a evaluar.
- Datos necesarios para la evaluación o seguimiento del proceso así como cálculos necesarios e instrucciones para el análisis e interpretación de dichos datos.
- Protección del elemento después de la limpieza para mantener dicho estado de limpieza.
- Parámetros de desempeño y sus límites de acción.

La documentación en la que se describen los procesos de limpieza deberá incluir información del registro de verificación de las condiciones anteriores y de los siguientes datos:

- Lotes de materiales y de soluciones utilizados en cada caso, junto con su fecha de caducidad y fecha de uso.
- Nombre de las personas que participaron en el proceso y en los muestreos.

En caso de que varios productos sean procesados en el mismo equipo y que estos utilicen el mismo procedimiento de limpieza, puede usarse un producto representativo para la validación o el criterio del “peor caso”. Esta selección puede estar basada en la solubilidad, dificultad de limpieza y los



límites aceptables con base en una combinación de la concentración y toxicidad; dicha información es validada y documentada.

Al desarrollarse un método de limpieza debe pensarse en que estos tienen que ser acordes a la naturaleza de los productos, siendo eficaces en la reducción de riesgos relativos a la contaminación y específicamente a la contaminación cruzada, dado que algunos procesos de fabricación comparten el mismo sistema o equipo, son requeridas tecnologías de limpieza (CIP) más robustas, permitiendo que los procesos de limpieza sean automatizados dando por resultado que la validación de limpieza esté reinventándose constantemente.

La minimización de riesgo de contaminación cruzada se está volviendo cada vez más importante. Por lo que debe hacerse énfasis sobre la adquisición de mayor conocimiento y comprensión de los procesos de producción, activos biológicos y bioterapéuticos formulados que permitan el diseño de instalaciones, procesos y equipo más efectivos.

Puede haber desafíos significativos cuando se considera el cambio y el riesgo de contaminación cruzada de compuestos altamente potentes, porque la sensibilidad de los métodos analíticos utilizados para evaluar la limpieza del equipo de proceso y de las superficies o la degradación de la molécula puede no ser suficiente, y por lo tanto puede requerirse el desarrollo de nuevos métodos analíticos.

Comúnmente, después de ser ejecutados los procesos de fabricación del IFA, los equipos y sistemas involucrados contienen residuos, tales como:

1. Residuos de producto (activo o excipientes)
2. Residuos de agentes de limpieza.
3. Materiales transportados por el aire, polvo.
4. Lubricantes, desinfectantes.



5. Residuos de descomposición, uso de ácidos y alcalisis durante el proceso de limpieza.
6. Bacterias, moho y pirógenos. Si el equipo se deja húmedo por largos periodos antes de ser limpiado, estimulará el crecimiento de microorganismos.

Si bien, es de suma importancia determinar la especificidad y sensibilidad de los métodos analíticos empleados para detectar los residuos o contaminantes; ya que con las ventajas de la tecnología analítica es posible detectar residuos del proceso de fabricación y limpieza, aun si se encuentran a bajas concentraciones.

Si los residuos de contaminantes no son detectados no significa que no haya ningún residuo después del proceso de limpieza, sino mas bien significa que los niveles del contaminante son menores a los límites de detección y sensibilidad del equipo por lo tanto debe existir una relación muy estrecha entre los límites de residuos establecidos y el método empleado para verificar la limpieza del equipo.

Existe una amplia variedad de métodos disponibles dependiendo la clase de residuo para las que son aplicables. En la Tabla 2 se presentan los métodos comúnmente usados para la validación de la limpieza y tipo de residuos para los cuales se aplican en la Planta de Bioprocesos TII.



Tabla 2. Residuos presentes en los procesos

Tipo de Residuo	Método analítico	Equipo de análisis
Proteínas (residuos específicos)	ELISA	Espectrofotómetro UV
	HPLC	Sistema de Cromatografía
	Electroforesis	Sistema de densitometría
	Proteína total	Espectrofotómetro
Componentes orgánicos	TOC	Analizador TOC - Shimadzu
	ABSORBANCIA	Espectrofotómetro Absorbancia
	HPLC	Sistema de Cromatografía
Componentes inorgánicos	Conductividad	Conductímetro OAKTON
	pH	Potenciómetro pH 510
Componentes microbiológicos	Endotoxinas	Modulo de Calentamiento
	Cuenta viable total	Contador de Colonias

Posteriormente la Tabla 3 muestra las principales ventajas y desventajas de cada método; para una elección correcta debe tomarse en cuenta el objetivo que se persigue, esto es, que se requiere identificar.



Tabla 3. Métodos analíticos comunes: ventajas y desventajas

Método analítico	Ventajas	Desventajas
HPLC o Cromatografía de Líquidos de alta resolución	Alta sensibilidad y especificidad, cuantitativo.	Muy costoso. Tiempos largos de análisis.
TOC o Análisis de Carbono Orgánico Total.	Amplio espectro. Preparación mínima de la muestra. Capacidad en línea. Detección a bajos niveles.	No específico. Solo para muestras solubles en agua.
ELISA	Específico para biofarmacéuticos. Muy sensible.	Muy costoso. Problemas con la desnaturalización de proteínas. Muy laborioso.
Electroforesis	Específico para biofarmacéuticos. Muy sensible.	Muy costoso. Problemas con la desnaturalización de proteínas. Muy laborioso.
pH	Rápido, barato.	No específico. Sensibilidad limitada.
Conductividad	Rápido, barato.	No específico. Sensibilidad limitada.
Detección visual	Resultados inmediatos	No cuantitativo, subjetivo.

Nota. Fuente: CIPAM - Comisión Interinstitucional de Buenas Prácticas de Fabricación (1999). *Procesos de limpieza y su validación en áreas de fabricación* (p. 38). México, Distrito Federal.



Para descartar como principal residuo algún activo presente en equipos o sistemas utilizados durante el proceso de fabricación deben realizarse pruebas que permitan estimar el grado de solubilidad en agua de los diferentes IFA, puesto que para el caso de los IFA con estructura orgánica, son considerados altamente solubles en disolventes acuosos. En ese caso se determina el porcentaje de recobro de acuerdo a la efectividad del método de muestreo para recuperar al analito de interés de las superficies que se desea muestrear permitiendo así demostrar la efectividad de los procesos de limpieza ejecutados.

Para llevar a cabo la toma de muestras deben especificarse el número de muestras analizadas, puntos de muestreo y la técnica de muestreo; en la Figura 1 se representan los diferentes procedimientos de muestreo que ayudan a confirmar la efectividad del procedimiento de limpieza en base a la facilidad de arrastrar los posibles contaminantes llevados a cabo después del procedimiento de limpieza.

2

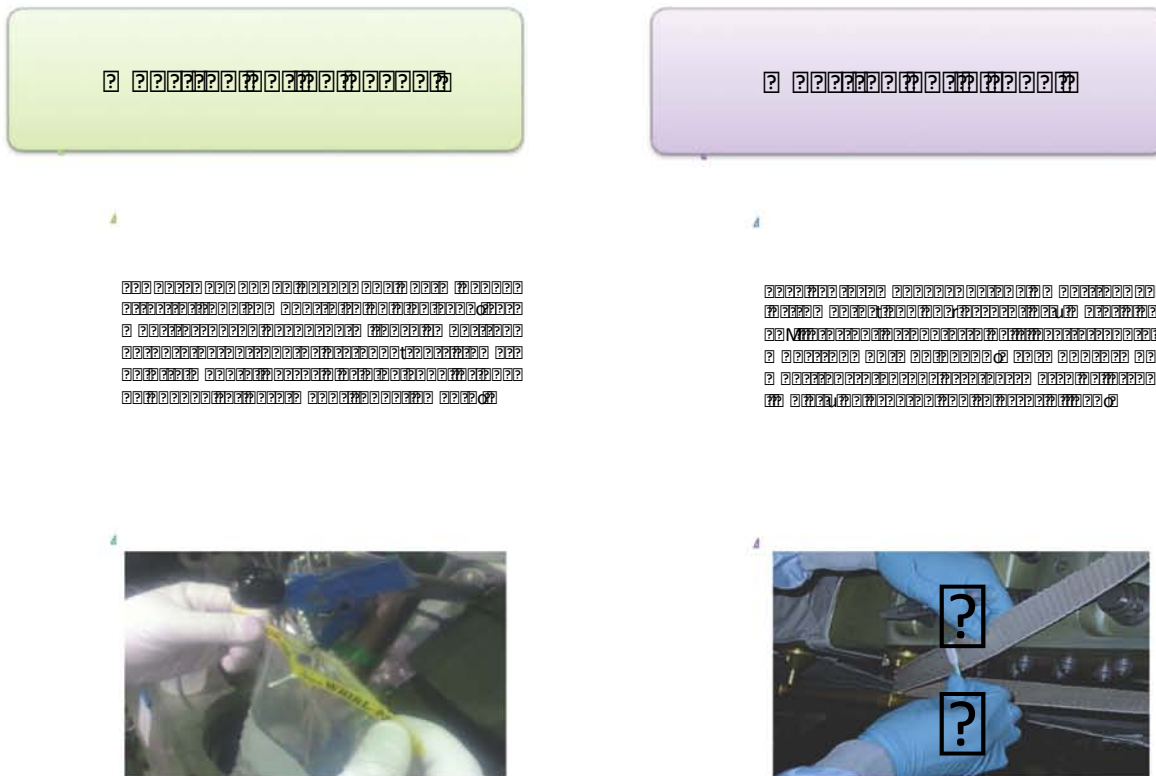


Figura 1. Métodos de muestreo

Dichos métodos se realizan inmediatamente después de haber aplicado el procedimiento de limpieza correspondiente al equipo que es objeto de verificación; ambos métodos tienen ventajas y desventajas. Sin embargo, debería considerarse para el muestreo por enjuague el hecho de que el residuo o contaminante pueda ser insoluble o estar físicamente ocluido en el equipo por lo que es evidencia insuficiente del proceso de limpieza. Por otra parte el muestreo por hisopo tiene la incapacidad de acceder a áreas difíciles de limpiar; es decir la contaminación no es uniforme en la superficie por lo que debe extrapolarse el área de muestreo resultando difícil estimar el área de la superficie total del equipo, así que para el cálculo es necesario que la ubicación del hisopo sea cuidadosamente medida y registrada.



Uno de los puntos más importantes en el proceso de limpieza y su validación es el establecimiento de los límites de aceptación, tanto en la estrategia de validación así como en el protocolo de validación; estos están basados en la lógica, prácticos, logrables y verificables por lo que deben estar enfocados específicamente al producto.

Dichos límites de aceptación se describen en la Normatividad Oficial de la PDA - Parental Drug Association (USA). *Points to Consider for Biotechnology Cleaning Validation*. USA, los cuales se presentan en el presente reporte.

De acuerdo a la Norma es necesario determinar la siguiente información para elegir el mejor criterio.

- Especificación del producto (Tamaño de lote, número de unidades de dosis por lote, potencia mas baja, dosis máxima diaria).
- Área superficial de contacto del producto en cada pieza del equipo en cada fabricación.
- Agrupar productos por familia y elegir el producto peor caso.
- Agrupar productos de acuerdo al riesgo, por ejemplo, productos muy solubles, productos con potencia similar, muy tóxicos, o productos difíciles de detectar.

El fundamento para seleccionar los límites de presencia de residuos de productos deben cumplir con los criterios definidos. Así mismo, los tres criterios mas comúnmente utilizados son:

a. Inspección Visual

Este criterio cumple con ser un procedimiento analítico sensible, no específico, debido a que permite detectar contaminaciones concentradas en áreas pequeñas que no son detectadas observando una superficie muestra. Esta aceptación es aplicable en lotes del



mismo producto, al realizar dicha verificación debe de usarse una luz apropiada (luz blanca, luz negra).

b. Cantidad máxima permitida de contaminante 10ppm

El límite de 10 ppm equivale a 10 mg en 1 kg, esto se refiere a que el residuo al no tener ningún dato toxicológico funciona como estándar para la determinación de la cantidad máxima de contaminante permitida en los procesos de limpieza. Se puede llevar a cabo en base a la siguiente ecuación:

$$MC = (R) \left(\frac{S}{T} \right) (U)$$

Donde:

R = 10ppm (10mg/kg)

S = Tamaño del lote del producto B (kg)

T = Área de superficie total (in²) que el producto A y B comparten

U = Área de hisopado (in²)

c. Dosis máxima diaria, no más de 0.1%

Un nivel aceptable de un material tóxico puede ser no más de 1/1000 o 1/100 – 1/1000 de una cantidad que no se sabe que haya mostrado ningún efecto biológico dañino. La proporción de una dosis mínima diaria del producto actual llevada hacia la máxima dosis diaria del producto siguiente no debería ser más del 0.1%, por lo que es necesario identificar el peor de los casos.

Considerando las recomendaciones anteriormente mencionadas por la Normatividad Oficial de la PDA, La Planta de Bioprocesos TII establece sus propios criterios de aceptación, los cuales se muestran en la Tabla 4, de igual manera dichos criterios fueron utilizados en el desarrollo de las actividades presentadas en el presente reporte ejecutadas en Planta.



Tabla 4. Criterios de Aceptación de los procesos de limpieza y sanitización

Etapas de Proceso	Criterio de Aceptación		
	Inspección visual	Carbono orgánico total (TOC)	Conductividad
Producto Activo – Última etapa del proceso.	Cumple	Con base a la concentración máxima permitida del residuo A en B ≤ 1 unidad	≤ 1 unidad
Producto Inactivo o degradado – Última etapa del proceso.	Cumple	≤ 2 unidades	≤ 5 unidades

Nota. Fuente: Planta de Bioprocesos TII – Lineamientos de la Dirección de Biotecnología (1999). *Limpieza, sanitización, esterilización y descontaminación en bioprocesos de fármacos*. México, Estado de México.

Con base a lo antes mencionado, puede corroborarse el límite de aceptación de la limpieza tomando como referencia los parámetros de calidad del tipo de agua utilizada en el enjuague final del elemento durante su limpieza, para ello se requiere la determinación de TOC para establecer el límite de residuos en superficie, en cuyo caso se buscará que los residuos presentes en el elemento no sean mayores a los que aportaría el agua, de acuerdo a sus parámetros de calidad especificada. Para ello puede utilizarse la siguiente ecuación:

$$\text{Límite de TOC por superficie} = \frac{\text{Vol. del equipo (Límite de TOC del agua purificada)}}{\text{Área de la superficie de contacto}}$$



2

donde:

Límite de TOC por superficie [=] (mg TOC/cm²)

Volumen del equipo [=] (L)

Límite de TOC del agua purificada [=] (mg /L)

Área de la superficie de contacto [=] (cm²)

Para determinar el límite por área de muestreo con hisopos se calcula en base a lo siguiente:

$$\text{Límite de TOC por hisopo} = \frac{(\text{Límite de TOC en superficie})}{(\text{Superficie de muestreo})} (1 \text{ mg}/1000 \text{ ng})$$

Donde:

Límite de TOC por hisopo [=] (mg TOC/hisopo)

Límite de TOC en superficie [=] (ng TOC/ cm²)

Superficie de muestreo por hisopo [=] (cm² /hisopo)

La elección de dichas ecuaciones para la verificación de residuos depende de qué tan estricto se quiera ser en los procedimientos de cada protocolo dependiendo la cantidad de residuo que es posible tolerar en el siguiente producto a fabricar, así como la política que tenga la empresa o incluso del método analítico que se va utilizar para evaluar la limpieza. Esto basados en resultados que apoyen una conclusión de que los residuos se han removido a niveles aceptables.



2.3. Ejecución de la Validación de Limpieza

La validación de limpieza se llevo a cabo conforme al diagrama de flujo que se muestra en la figura 2, posteriormente dicha metodología es descrita a detalle.

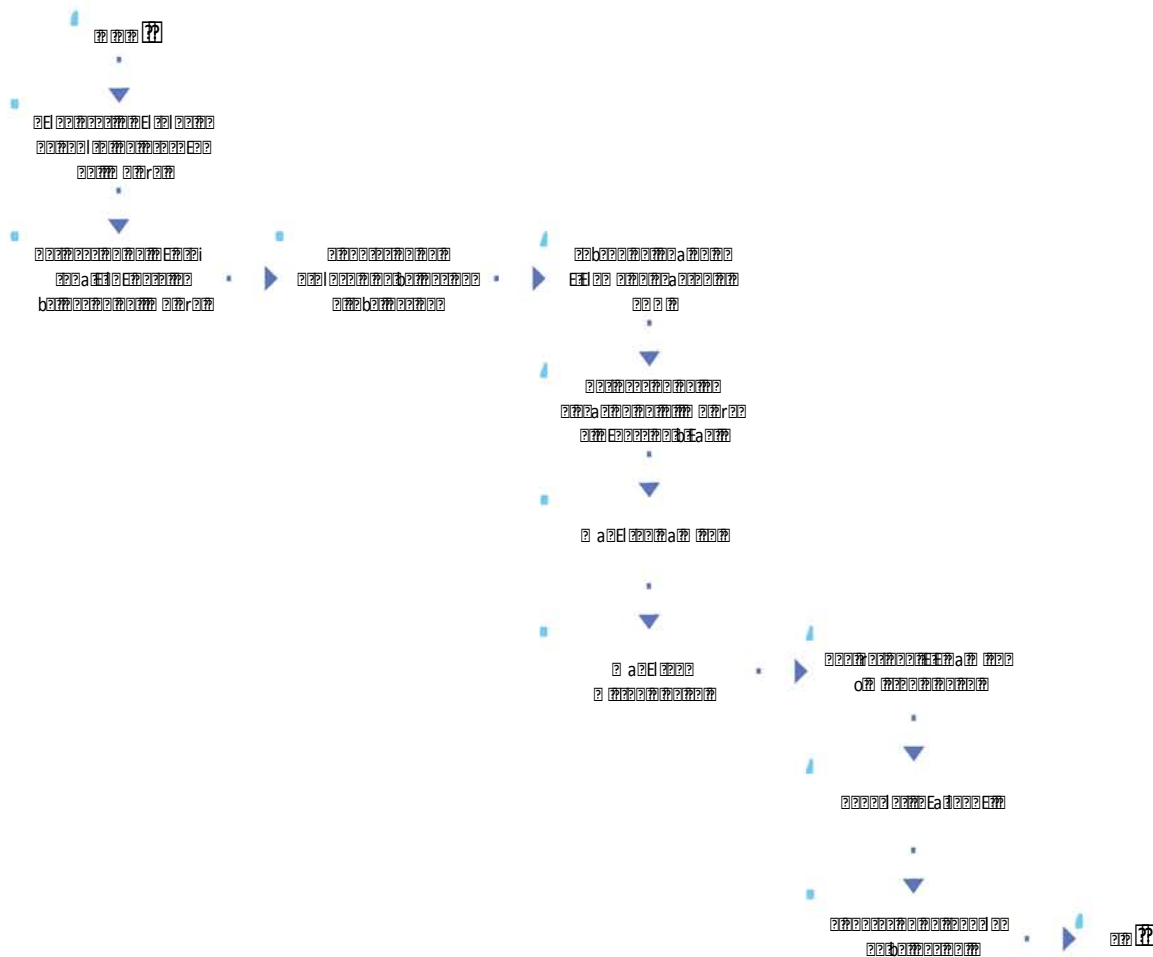


Figura 2. Metodología para la validación de los procesos de limpieza



1. Definir la estrategia de control del proceso de limpieza.

- Validar procedimiento por equipo
- Validar procedimientos por tren de proceso
- Determinar el 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. Elaboración de los protocolos de validación de limpieza.

Los protocolos de validación de los procesos de limpieza deben establecer intervalos de tiempo de almacenamiento y caducidad de limpieza, con base a las características del equipo, condiciones de almacenaje, posibles contaminantes y cualquier otra información que impacte el elemento; previamente establecido en procedimientos o instrucciones de trabajo.

De igual manera deberán incluir la revisión de todos los datos y actividades que se consideren necesarios para demostrar la validación del proceso, esto incluye:

- Información general del elemento (código, nombre y uso del equipo), así también cualquier otra información adicional que se considere de gran importancia para el protocolo como el nombre del producto en contacto con el equipo o sistema, áreas de contacto, etc.



- Código, nombre y edición de la Instrucción Maestra de Limpieza, Procedimiento Normalizado de Operación o Instrucción de Trabajo del procedimiento de limpieza a validar.
- Criterios de aceptación de la validación de limpieza (sanitización y esterilización); incluyendo parámetros de operación (variables a manipular), parámetros de desempeño (variables de respuesta) o cualquier otro atributo crítico que impacte en el procedimiento de limpieza.
- Eventos o repeticiones del proceso involucrados en el estudio de validación.
- Métodos de muestreo a utilizar para la ejecución de la validación de limpieza haciendo referencia al código, edición del Procedimiento Normalizado de Operación o Instrucción de Trabajo que aplique.
- Métodos analíticos a utilizar haciendo referencia al Procedimiento Normalizado de Operación o Instrucción de Trabajo que describa dicho método, en caso de ser necesario especificar la forma de preparación de las sustancias de referencia y de las muestras para cada atributo a evaluar.
- Datos y cálculos utilizados para el establecimiento de los límites de residuos aceptables.
- Identificación de los materiales necesarios para la ejecución de la validación de limpieza, estos no precisamente deben de forma parte del proceso o del método analítico a emplear.
- Anexo del lote de los materiales y soluciones de limpieza utilizados en cada caso con su respectiva fecha de caducidad.



- Pre-requisitos que sirven como verificación del entrenamiento o capacitación del personal responsable de realizar la limpieza, al igual que la calibración, calificación y validación de los elementos críticos que intervengan en el procedimiento de limpieza (incluyendo servicios críticos).
 - Puntos de muestreo, áreas de muestreo, número de muestras y manejo de las muestras en caso que se requieran.
 - Tiempos de almacenamiento del elemento sucio previo a su limpieza y como elemento limpio previo a su uso.
 - Número de lote y etapa en el cual fue utilizado el elemento previo a las limpiezas consideradas en la validación.
 - Condiciones del proceso de limpieza (temperatura, volumen, flujo, tipo de agua, tiempo de contacto con el elemento, etc.)
 - Nombre de las personas que realizaron la limpieza para la validación así como las personas que ejecutarán el muestreo posterior a la limpieza.
 - Datos necesarios para la evaluación de la limpieza, como son cálculos o instrucciones para el análisis e interpretación de resultados.
 - Todos los documentos como son IMP, PNO, IT o cualquier otro documento que sean requeridos en el procedimiento de limpieza deben ser plasmados en el protocolo con su respectivo código, nombre y edición. Los documentos deben estar autorizados y vigentes.
- 3.** Ejecutar los protocolos de validación de limpieza en un tiempo razonable.
-



4. Reporte de validación

Es un documento fechado, elaborado y aprobado por personal competente. Al igual que el protocolo el reporte de validación tiene un contenido científico y como tal debe ser conciso y claro, es el resumen de los trabajos de validación realizados, se refleja el análisis de los mismos y sus conclusiones. En la Tabla 5 se exponen las secciones típicas de un reporte de validación. Este documento da por terminada la tarea de la validación, dando el resultado de si realmente una tarea de validación ha tenido el resultado esperado o no, lo cual depende del cumplimiento de los criterios de aceptación previamente establecidos en el protocolo.

El reporte debe redactarse aunque se encuentre discrepancias o desviaciones durante las actividades de validación, en tales casos debe describirse la investigación realizada ante este hecho así como las acciones correctivas para erradicar el problema. Algunas de ellas son:

- 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 su uso.
- 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. Así como la cantidad y concentración exacta de los mismos.
- La cantidad de enjuagues requeridos y la calidad de agua a utilizar en los mismos.
- Tiempo de secado en caso de utilizar hornos, aire comprimido, etc.



Tabla 5. Elementos del Reporte de Validación de Procesos

Sección	Contenido
Sumario	Título, fecha, código del documento, índice de contenido, autores y aprobaciones.
Introducción	Se plasmarán los objetivos y un resumen de los trabajos realizados haciendo referencia al protocolo de origen.
Análisis y Discusión de resultados	Tablas de resultados, gráficos, análisis estadístico, mediciones, etc. Discusión de resultados. Explicación con argumentos científicos de las discrepancias (si existieran), justificándose adecuadamente las desviaciones. Medidas correctivas.
Conclusiones	Se presentará de forma clara y sin ambigüedades si el objetivo tiene la condición de validado o no, basándose en la comparación con los criterios establecidos en el protocolo de validación.
Recomendaciones	Basadas en el estado en el que debe seguir trabajando el objetivo para mantener su condición de validado o reflejará las correcciones y cambios que deben realizarse en dependencia de las discrepancias encontradas.
Referencias	Se incluyen referencias bibliográficas que se consideren de interés.
Anexos al reporte	Planos, esquemas, contenidos, bitácoras, etc., que ayuden a la demostración de los resultados de los análisis efectuados.

Nota. Fuente: Mosquera Sierra (2005). *Validación y las buenas practicas de fabricación en la producción de ingredientes farmacéuticos activos no estériles de origen natural* (p. 7). Centro Nacional de Investigaciones Científicas Ciudad de La Habana, Cuba.



5. Mantenimiento del estado validado

Los procedimientos de limpieza se deben mantener en cumplimiento con los estándares de validación vigentes, en todo momento. Para mantener el estado validado deberán realizarse monitoreos periódicos después de realizadas las limpiezas y revisar su cumplimiento con las especificaciones.

El sistema de control de cambios es el mecanismo por el cual la validación es mantenida, el efecto de los cambios propuestos sobre el estado de validación, debe ser evaluado por un Comité Técnico y se deben llevar a cabo las actividades de validación adecuadas, según se requieran. Las revisiones de una validación se deben realizar para proporcionar una confirmación formal y justificación del estado de validación vigente, o identificar la revalidación requerida. Este periodo de revisión, no puede exceder de cinco años.

Cuando el manejo de cambios o la revisión de validación, identifica la necesidad de revalidación, es necesario realizar un ejercicio de validación prospectiva. El nivel de pruebas y replicas debe ser justificado, si es menor al realizado durante la validación original.

Se requiere llevar a cabo la verificación de los procesos y procedimientos mediante las herramientas del sistema de calidad (auditorías internas, control de cambios, gestión de desvíos y gestión de CAPAs); así mismo verificaciones puntuales con una frecuencia preestablecida de forma que se mantenga el status de validación de los mismos.

De manera general, el proceso de validación de la limpieza puede describirse de acuerdo al siguiente diagrama:

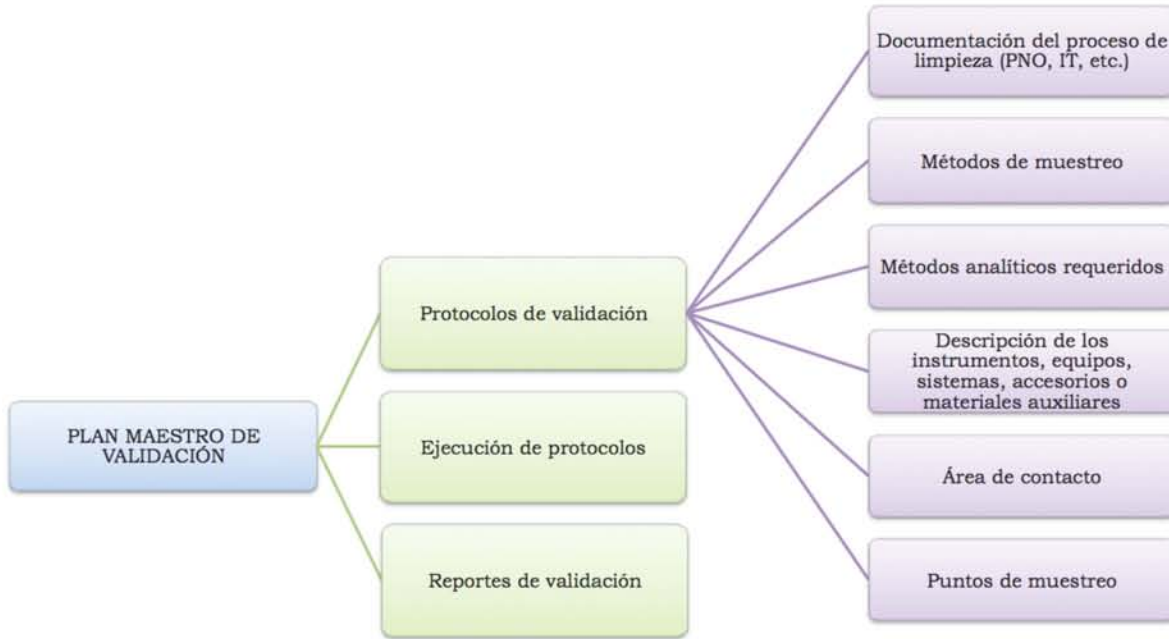


Figura 3. Diagrama de validación del proceso de limpieza

Nota. Fuente: Planta de Bioprocesos TII – Manual Normativo (1999). *Plan Maestro de Validación para la Planta de Bioprocesos TII* (p. 35). México, Estado de México.

2.4. Importancia de la Validación

Actualmente son crecientes las exigencias de los organismo reguladores, donde las autoridades realizan más énfasis es en el plan de validación de limpieza, puesto que dicho programa debe lograr estándares de limpieza especificados y el nivel de contaminación microbiológica aceptado para los productos.

En la industria biofarmacéutica las actividades de limpieza así como de su validación, son factores extremadamente importantes en la eliminación de riesgos para el paciente, en la medida que aseguremos que no se puede



producir la contaminación cruzada mediante un plan de validación de las actividades de limpieza.

Una limpieza no fue bien realizada puede dar lugar a productos adulterados, causados por la producción de lotes anteriores de productos, agentes de limpieza u otros materiales como lubricantes, partículas de aire, materias primas, sustancias intermediarias y auxiliares generados durante el propio proceso de producción.

El papel que desempeña la validación de limpieza en producción de fármacos es cada vez mas impactante, debido a que constantemente se tratan con complicadas sustancias farmacológicas de alto riesgo de contaminación, así como con productos biotecnológicos complejos por lo que se tiene como principal objetivo de la validación, verificar la eficacia de los procedimientos de limpieza en cuanto a la eliminación de residuos de producto, productos de degradación, conservantes, excipientes o agentes de limpieza, así como el control de posibles contaminantes microbianos.

Resumiendo lo anteriormente mencionado, resulta de gran importancia la validación de limpieza en la comprobación de la eficacia de los procedimientos de limpieza y para asegurar que no existen riesgos asociados con la contaminación cruzada de ingredientes activos o detergentes; ya que es requisito reglamentario de la fabricación de productos biofarmacéuticos: la garantía de que el equipo o sistema esta limpio y puede volverse a ocupar con la finalidad de preservar la calidad y seguridad de los productos.



CAPÍTULO 3 ACTIVIDADES DESARROLLADAS

Los fármacos de origen biotecnológico se producen mediante procesos más complejos los cuales usan información genética y tecnologías especiales para que las células actúen como fábrica de sustancias para luego convertirlas en medicamentos.

En la Planta de Bioprocesos TII todos los IFA que se producen son obtenidos en base a técnicas de biotecnología de punta; también conocidos como biofármacos, los cuales posteriormente se formulan y acondicionan para convertirse en biomedicamentos capaces de ser consumidos por el hombre, debido a la diversidad en sus procesos se requieren que las limpiezas ejecutadas sean eficaces en la eliminación de residuos provenientes de procesos anteriores y así mismo preparar a los equipos o sistemas para su uso en la fabricación de un nuevo lote, ya sea del mismo producto o de uno distinto.

Por consiguiente en el presente reporte son descritas las actividades que fueron efectuadas en la Planta de Bioprocesos TII en referencia a los procesos de limpieza y su validación de las mismas, de igual manera dichas actividades se encuentran enlistadas en el Anexo I “*Programa de Actividades*”.

3.1. Limpieza de equipos o sistemas en contacto directo con producto

Uno de las actividades primordiales ejecutadas en planta fue el cumplir con un plan emergente; el cual se basa en la verificación de los procesos de limpieza de equipos y sistemas previo a su uso en la fabricación del Ingrediente Farmacéutico Activo.

2

En primera instancia fueron considerados aquellos elementos que tuvieran contacto directo con producto; así como también aquellos equipos o sistemas compartidos con otros productos en sus diferentes etapas (ver figura2).

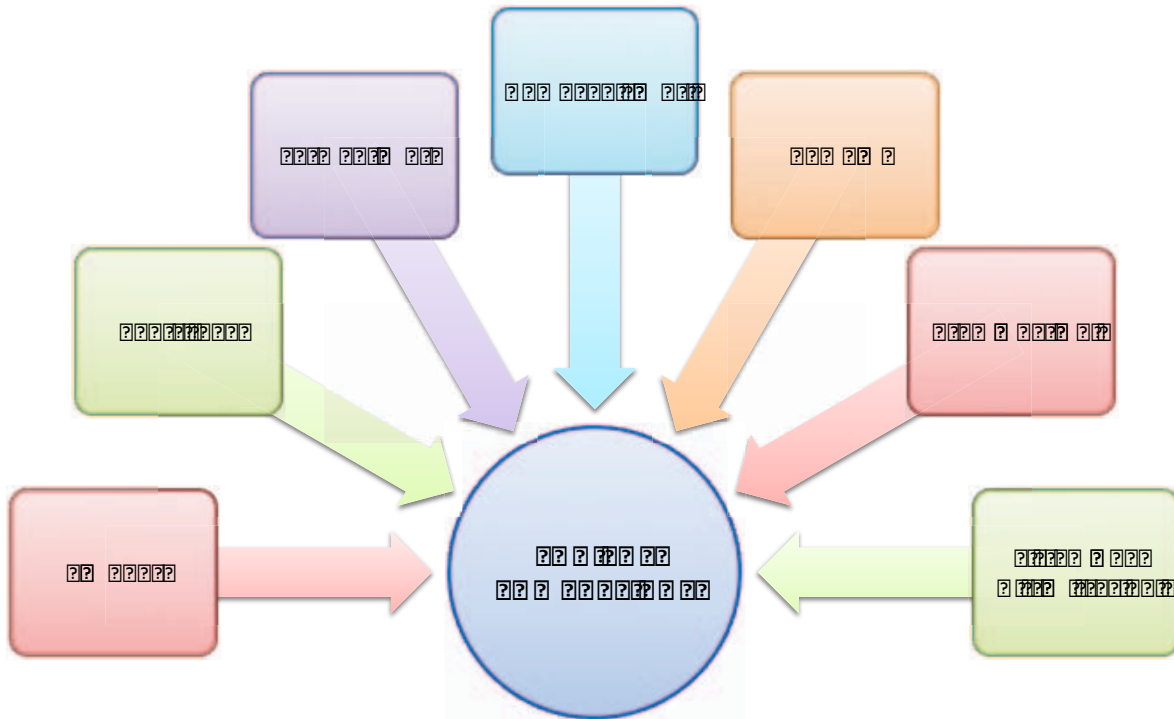


Figure 4. Representación esquemática de equipos compartidos en el proceso.

Por consiguiente fue solicitado el apoyo por parte del departamento de manufactura para que fuera proporcionada la planeación de los procesos por fabricar, de igual manera fue desarrollado un programa del seguimiento de limpiezas iniciales con la finalidad de realizar la preparación, programación y control de los muestreos.



Así mismo se implemento un formato para el registro de dichos muestreos en áreas de fabricación, los documentos mencionados se encuentran anexados en el presente trabajo como Anexo I “*Programa de Actividades*” y Anexo II “*Formato del registro de muestreos en áreas de fabricación*”.

Durante el monitoreo de equipos o sistemas, se ejecutó el muestreo por enjuague de acuerdo al Procedimiento Normalizado de Operación que lleva por titulo “Muestreo para la determinación de limpieza de superficies de proceso” el cual describe la forma correcta en la que debe llevarse a cabo los diferentes muestreos ya sea por enjuague o hisopo considerando la cantidad de disolvente a ocupar de acuerdo a las características que tenga el elemento a muestrear. Los resultados obtenidos son comparados con niveles predeterminados de aceptabilidad de acuerdo a los Lineamientos de la Dirección de Biotecnología “Limpieza, sanitización, esterilización y descontaminación en bioprocesos de fármacos”.

Los resultados generados, se obtienen por dos métodos analíticos los cuales a su vez se encuentran validados, por lo que se provee una cantidad exacta de un compuesto de interés en presencia de interferencia innecesaria. Estos métodos de cuantificación son TOC (carbono orgánico total) y Conductividad; debido a que estos análisis fisicoquímicos reportan la cantidad de componentes orgánicos e inorgánicos de los agentes de limpieza, desinfectantes, materias primas activas y no activas presentes en los equipos o sistemas generados durante los procesos de fabricación de los activos.

Así mismo de acuerdo a las características del equipos utilizados para la determinación de trazas estos se encuentran calificados y calibrados, tal y como se ilustra en la Figura 5.



Figure 5. Métodos analíticos utilizados en la determinación de residuos

A partir de los datos obtenidos en los reportes de análisis, se elaboraron las siguientes tablas y gráficas; en donde se resumen los resultados obtenidos en la aplicación de los muestreos ejecutados al finalizar el procedimiento de limpieza inicial en la fabricación del IFA.



Tabla 6. Resultados de muestreos en el “Seguimiento de limpiezas en Áreas de Fabricación”

FECHA	NOMBRE DEL EQUIPO O SISTEMA MUESTREADO	PRODUCTO	LOTE	ANÁLISIS	
				Criterios de Aceptación TOC ≤ 1 unidad; Conductividad ≤ 1 unidad	
				TOC (unidad)	Conductividad (unidad)
24-Oct-14	Tanque 600L acero inoxidable	ERCP	ERCPXV001	0.2	0.3
04-Nov-14	Botella de vidrio, 45L	ITFIB	ITFIBXV002	0.02	0.1
03-Feb-15	Sistema de Ultrafiltración	ASVHB	ASVHBXV003	0.3	0.2
03-Feb-15	Homogenizador	ASVHB	ASVHBXV003	0.2	0.1
03-Feb-15	Tanque 120L acero inoxidable	ASVHB	ASVHBXV003	0.2	0.1
19-Feb-15	Fermentador 500	MGMT	MGMTXV004	16.1	0.1
19-Feb-15	Tanque 120L acero inoxidable	MGMT	MGMTXV004	0.2	0.1
19-Feb-15	Fermentador 4500	MGMT	MGMTXV004	0.1	0.1
19-Feb-15	Tanque de Recirculación	MGMT	MGMTXV004	0.7	0.1
19-Feb-15	Flecha de agitación acero inoxidable	MGMT	MGMTXV004	0.4	0.1
19-Feb-15	Dispensor	MGMT	MGMTXV004	0.2	0.1
19-Feb-15	Tanque 65L acero inoxidable	MGMT	MGMTXV004	0.8	0.1
03-Mar-15	Centrifuga PW	ASVHB	ASVHBXV008	2.9	3.6



Tabla 6. Resultados de muestreos en el “Seguimiento de Limpiezas en Áreas de Fabricación”

FECHA	NOMBRE DEL EQUIPO O SISTEMA MUESTREADO	PRODUCTO	LOTE	ANÁLISIS	
				Criterios de Aceptación TOC \leq 1 unidad; Conductividad \leq 1 unidad	
				TOC (unidad)	Conductividad (unidad)
03-Mar-15	Tanque 350L acero inoxidable	ASVHB	ASVHBXV008	0.2	0.2
03-Mar-15	Bomba IEM	MGMT	MGMTXV010	0.5	0.2
03-Mar-15	Fermentador 2000	ASVHB	ASVHBXV008	0.2	0.2
03-Mar-15	Fermentador 4500	ASVHB	ASVHBXV008	0.3	0.1
03-Mar-15	Fermentador 500	ASVHB	ASVHBXV008	0.3	0.1
10-Mar-15	Tanque 720	FLGM	NA	0.4	0.1
20-Mar-15	Cromatógrafo	FLGM	FLGMXV013	1.1	6.0
20-Mar-15	Equipo de Ultrafiltración	FLGM	FLGMXV013	0.1	0.02
23-Mar-15	Centrifuga CW	ITFIB	ITFIBXV018	0.5	0.2
23-Mar-15	Tanque 120L acero inoxidable	ITFIB	ITFIBXV018	1.4	1.5
23-Mar-15	Tanque 120L acero inoxidable	ITFIB	ITFIBXV018	0.9	0.6
23-Mar-15	Centrifuga PW	ASVHB	ASVHBXV020	0.9	0.2



Tabla 6. Resultados de muestreos en el “Seguimiento de Limpiezas en Áreas de Fabricación”

FECHA	NOMBRE DEL EQUIPO O SISTEMA MUESTREADO	PRODUCTO	LOTE	ANÁLISIS	
				Criterios de Aceptación TOC ≤ 1 unidad; Conductividad ≤ 1 unidad	
				TOC (unidad)	Conductividad (unidad)
23-Mar-15	Cromatógrafo	FLGM	FLGMXV022	1.1	6.0
23-Mar-15	Tanque 120L acero inoxidable	ITFIB	ITFIBXV022	1.4	1.5
23-Mar-15	Tanque 120L acero inoxidable	ITFIB	ITFIBXV022	0.9	0.6
06-Abr-15	Centrifuga PW	ITFIB	ITFIBXV026	2.3	0.1
06-Abr-15	Cromatógrafo	ITFIB	ITFIBXV026	0.6	0.1



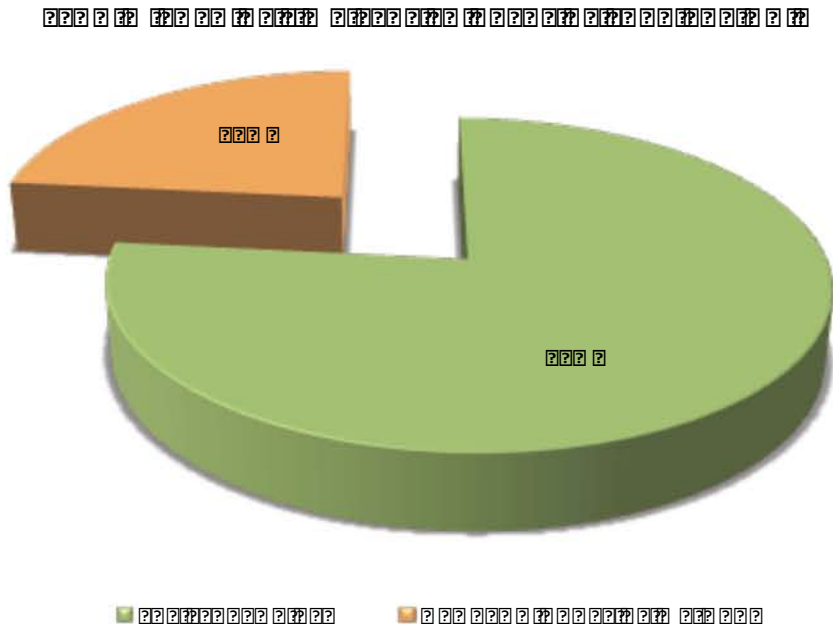
2

De la Tabla 7 *Porcentaje de resultados obtenidos del Seguimiento de Limpiezas*, se realizó el análisis estadístico de acuerdo al dictamen establecido de los muestreos ejecutados al terminó de las limpiezas iniciales como se muestra en la Gráfica 1.

Tabla 7. Porcentaje de resultados obtenidos del Seguimiento de Limpiezas

	Cantidad	Porcentaje
Número de Muestreos Totales	30	100
Satisfactorias	23	77
Oportunidades de mejora	7	23

■



Gráfica 1. Análisis estadístico del Seguimiento de Limpiezas en Áreas de Fabricación



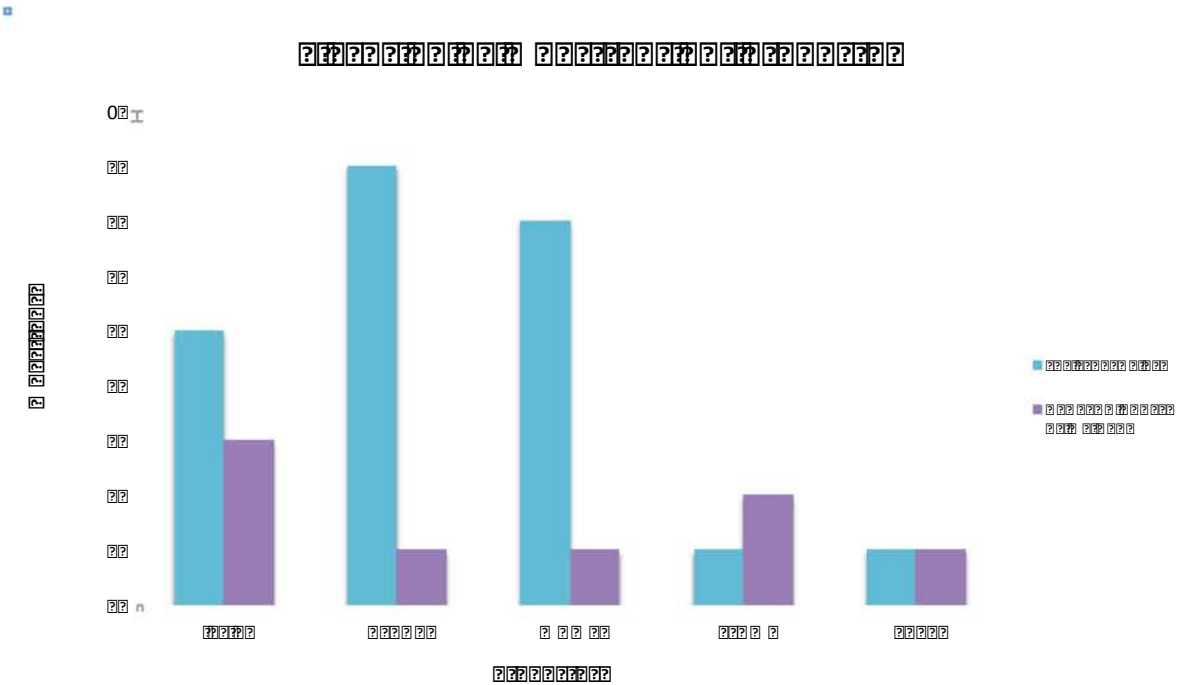
En la Gráfica 1 se representa con el 100%, los muestreos totales llevados a cabo en la Planta de Bioprocesos TII; por consiguiente el 77% cumplen con las especificaciones establecidas en los Lineamientos de la Dirección de Biotecnología y el porcentaje restante, 23% son oportunidades de mejora. De igual manera, de forma más específica se analiza en una gráfica de columnas (Gráfica 2) los resultados obtenidos por producto en base a los 30 muestreos totales ejecutados a lo largo del monitoreo de las limpiezas iniciales.

Tabla 8. Muestreos ejecutados por producto

PRODUCTO	SATISFACTORIAS	OPORTUNIDADES DE MEJORA
ITFIB	5	3
ASVHB	8	1
MGMT	7	1
FLGM	1	2
ERCP	1	1
TOTAL	22	8



2



Gráfica 2. Representación gráfica de los muestreos ejecutados por producto.

Así mismo de los equipos catalogados con oportunidades de mejora debido al no cumplimiento en su especificación se muestrearon al menos tres veces la limpieza inicial del equipo o sistema en lotes diferentes, con la finalidad de comprobar si el proceso es reproducible en base al análisis de Carbono Orgánico Total (TOC) y Conductividad; dichos parámetros se establecen en las siguientes tablas y gráficas por equipo.



1. Resultados del proceso de lavado del Fermentador 500

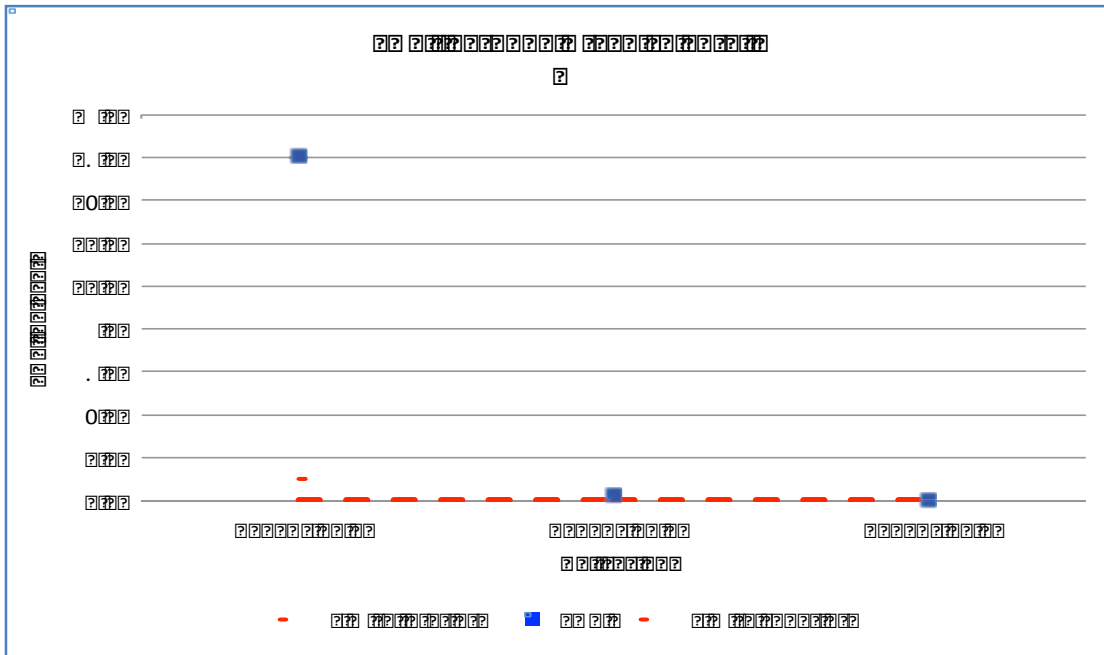
Previo al uso del equipo en el proceso, se le aplicó el procedimiento de limpieza de acuerdo a su respectivo PNO “*Limpieza del Fermentador 500*”. Una vez realizado dicho procedimiento se efectúa el muestreo por enjuague para análisis y determinación de Carbono Orgánico Total (TOC) y Conductividad para evaluar el resultado del proceso de limpieza.

Tabla 9. Parámetros de desempeño del proceso al término de la limpieza – Fermentador 500

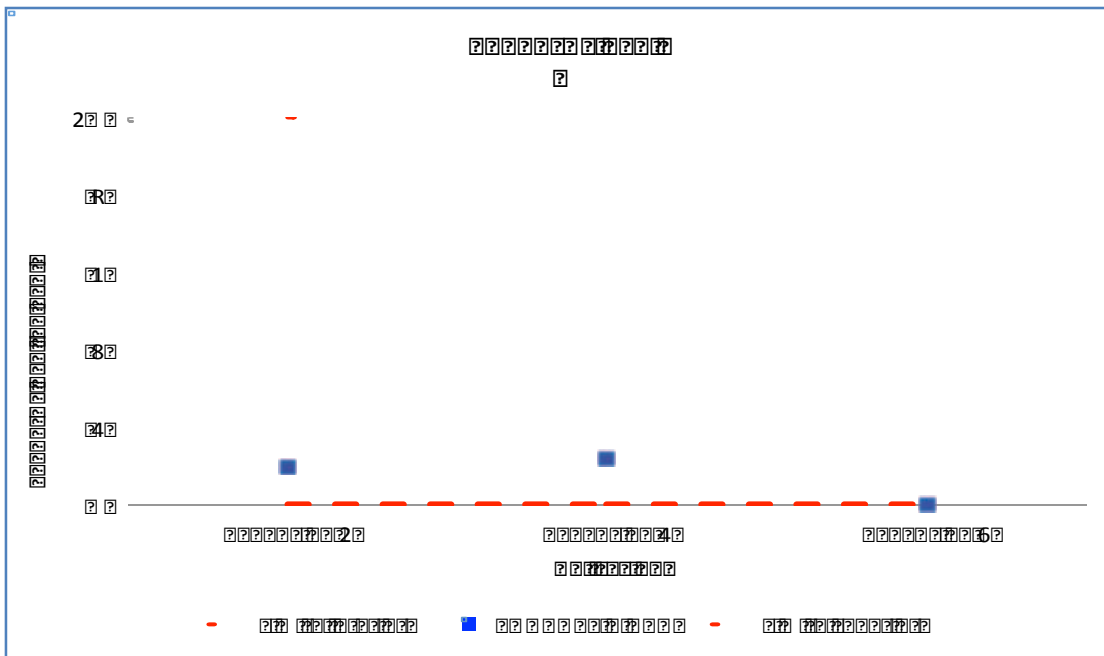
Parámetro	Especificación		Aplicación		
	Límite inferior	Límite superior	Repetición 1	Repetición 2	Repetición 3
Residuos por inspección visual	Visiblemente Limpio		Visiblemente Limpio	Visiblemente Limpio	Visiblemente Limpio
TOC del agua de enjuague (determinación de producto y otros residuos orgánicos), unidades	0	1	16.1	0.3	0
Conductividad del agua de enjuague (determinación de residuos de limpieza y otros residuos inorgánicos), unidades	0	1	0.1	0.1	0



2



Gráfica 3. Parámetros del proceso. TOC del enjuague al término de la limpieza del Fermentador 500



Gráfica 4. Parámetros del proceso. Conductividad del enjuague al término de la limpieza del Fermentador 500



En el Fermentador 500, los resultados obtenidos de Carbono Orgánico Total solo una repetición no cumplió con la especificación, por otra parte en el análisis de conductividad los parámetros se mantuvieron dentro de los límites de aceptación.

2. Resultados del proceso de lavado de la Centrífuga PW

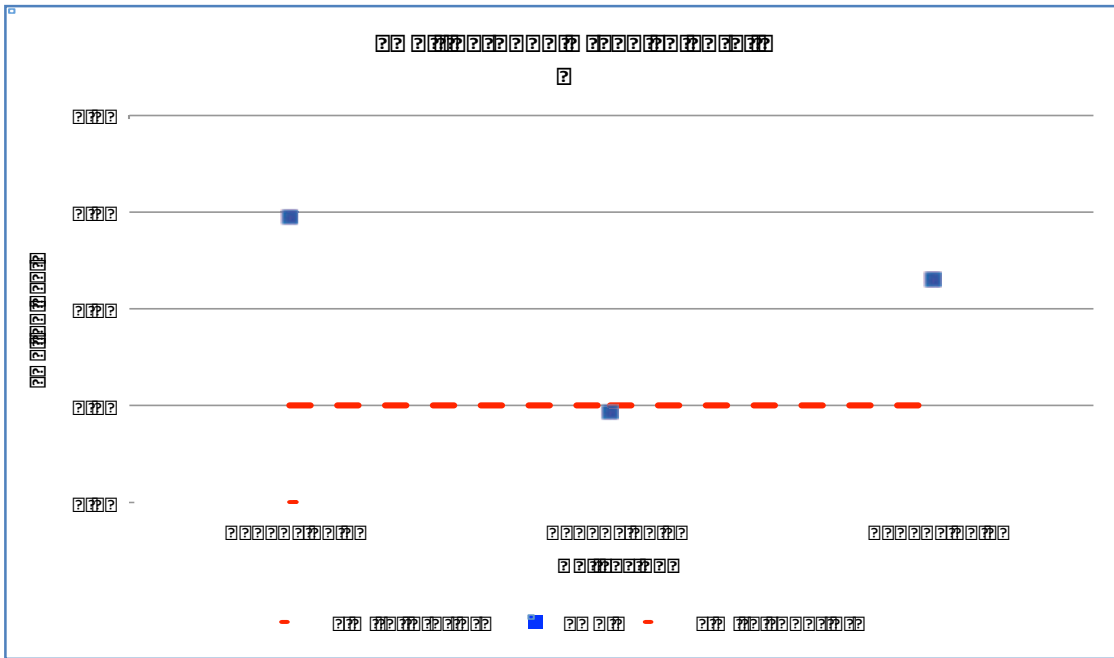
Antes de ocuparse el equipo en el proceso, se realizó el procedimiento de limpieza de acuerdo a su respectivo PNO “Desensamble y Limpieza de la centrífuga PW”. Una vez realizado dicho procedimiento se efectúa el muestreo por enjuague para análisis y determinación de Carbono Orgánico Total (TOC) y Conductividad para evaluar el resultado del proceso de limpieza.

Tabla 10. Parámetros de desempeño del proceso al término de la limpieza – Centrífuga PW

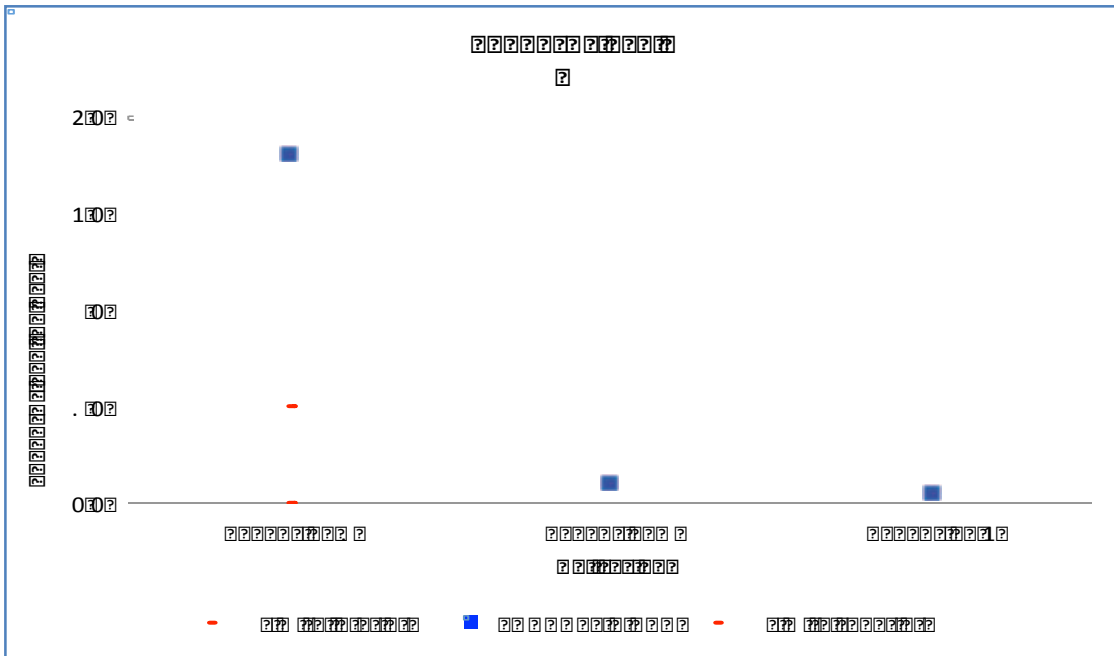
Parámetro	Especificación		Aplicación		
	Límite inferior	Límite superior	Repetición 1	Repetición 2	Repetición 3
Residuos por inspección visual	Visiblemente Limpio		Visiblemente Limpio	Visiblemente Limpio	Visiblemente Limpio
TOC del agua de enjuague (determinación de producto y otros residuos orgánicos), unidades	0	1	2.9	0.9	2.3
Conductividad del agua de enjuague (determinación de residuos de limpieza y otros residuos inorgánicos), unidades	0	1	3.6	0.2	0.1



2



Gráfica 5. Parámetros del proceso. TOC del enjuague al término de la limpieza de la Centrifuga PW



Gráfica 6. Parámetros del proceso. Conductividad del enjuague al término de la limpieza de la Centrifuga PW



Para la Centrífuga PW, de las tres repeticiones ejecutadas del muestreo en el análisis de TOC solo una repetición cumplió con especificación, mientras que en conductividad fueron dos las repeticiones que si cumplieron con los criterios de aceptación.

3. Resultado del proceso de lavado del Cromatógrafo

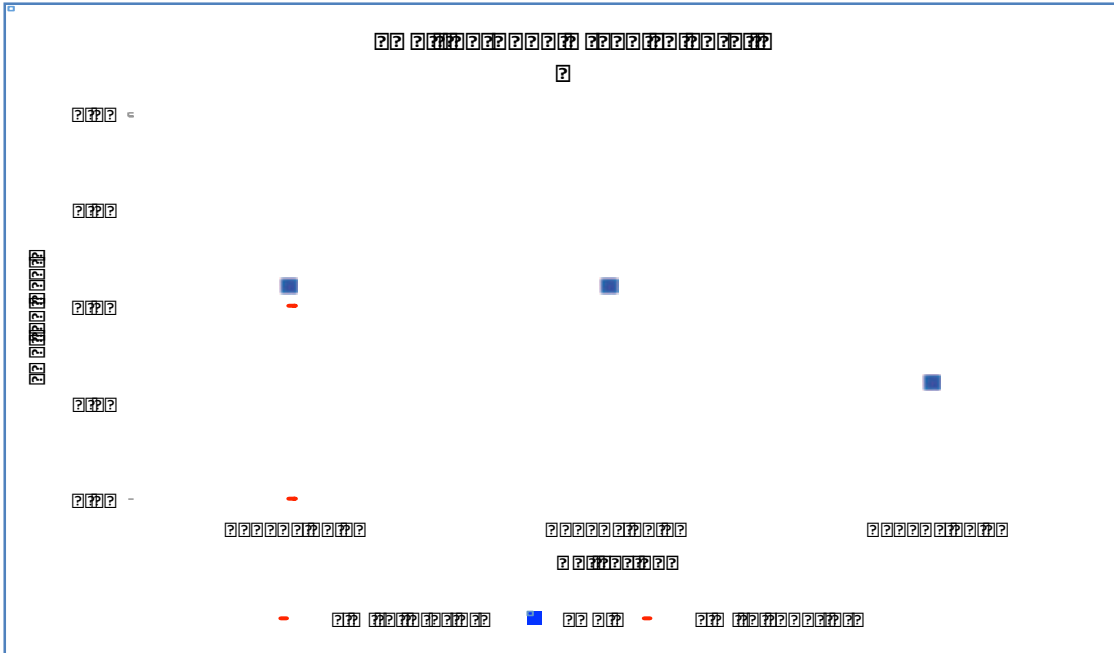
Previo al uso del equipo en el proceso, se realizó el procedimiento de limpieza de acuerdo a su respectivo PNO “Limpieza del sistema Cromatográfico”. Una vez realizado dicho procedimiento se efectúa el muestreo por enjuague para análisis y determinación de Carbono Orgánico Total (TOC) y Conductividad para evaluar el resultado del proceso de limpieza.

Tabla 11. Parámetros de desempeño del proceso al término de la limpieza – Cromatógrafo

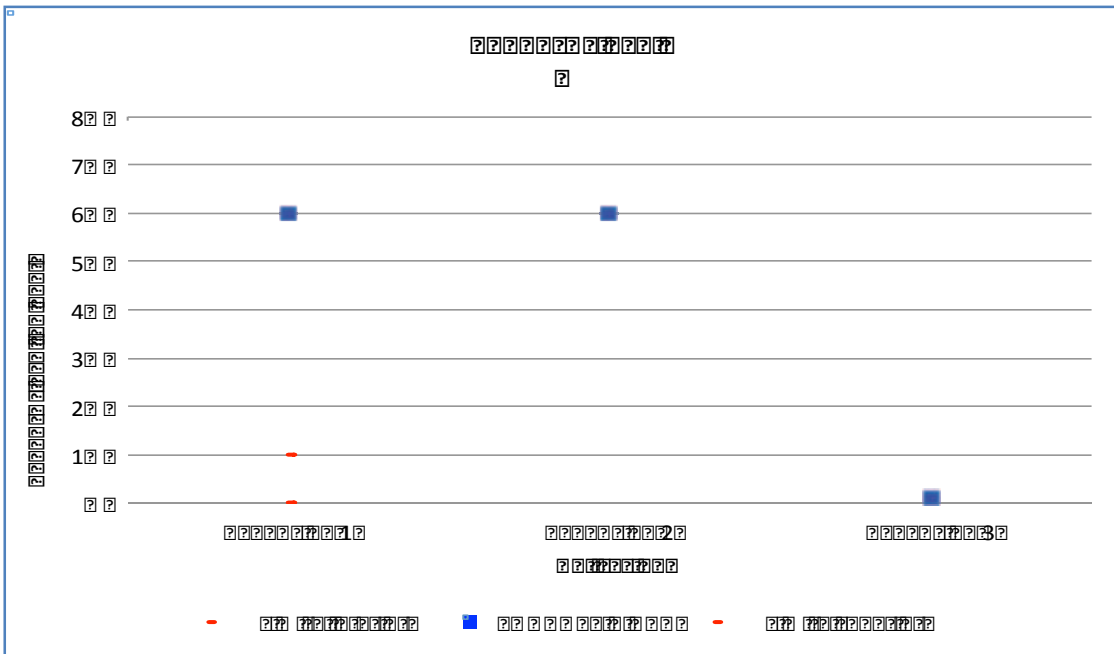
Parámetro	Especificación		Aplicación		
	Límite inferior	Límite superior	Repetición 1	Repetición 2	Repetición 3
Residuos por inspección visual	Visiblemente Limpio		Visiblemente Limpio	Visiblemente Limpio	Visiblemente Limpio
TOC del agua de enjuague (determinación de producto y otros residuos orgánicos), unidades	0	1	2.9	0.9	2.3
Conductividad del agua de enjuague (determinación de residuos de limpieza y otros residuos inorgánicos), unidades	0	1	3.6	0.2	0.1



2



Gráfica 7. Parámetros del proceso. TOC del enjuague al término de la limpieza del Cromatógrafo



Gráfica 8. Parámetros del proceso. Conductividad del enjuague al término de la limpieza del Cromatógrafo



En el caso del cromatógrafo, de las tres aplicaciones solo cumplió la tercera repetición con los criterios de aceptación predeterminados en ambos métodos analíticos de carbono orgánico total (TOC) y conductividad.

4. Resultado del proceso de lavado del Tanque 120L acero inoxidable.

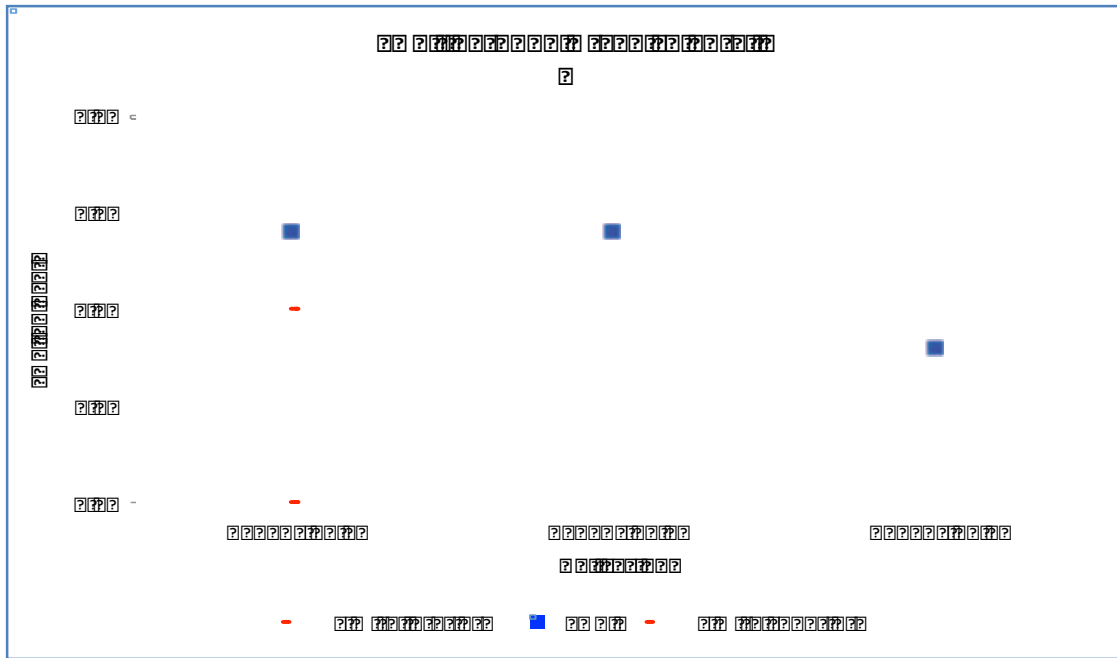
Antes de ser utilizado el equipo en el proceso, se realizó el procedimiento de limpieza de acuerdo a su respectivo PNO “Operación, Limpieza y Sanitización del Tanque de 120L”. Una vez realizado dicho procedimiento se efectúa el muestreo por enjuague para análisis y determinación de Carbono Orgánico Total (TOC) y Conductividad para evaluar el resultado del proceso de limpieza.

Tabla 12. Parámetros de desempeño del proceso al término de la limpieza Tanque 120L

Parámetro	Especificación		Aplicación		
	Límite inferior	Límite superior	Repetición 1	Repetición 2	Repetición 3
Residuos por inspección visual	Visiblemente Limpio		Visiblemente Limpio	Visiblemente Limpio	Visiblemente Limpio
TOC del agua de enjuague (determinación de producto y otros residuos orgánicos), unidades	0	1	2.9	0.9	2.3
Conductividad del agua de enjuague (determinación de residuos de limpieza y otros residuos inorgánicos), unidades	0	1	3.6	0.2	0.1



?

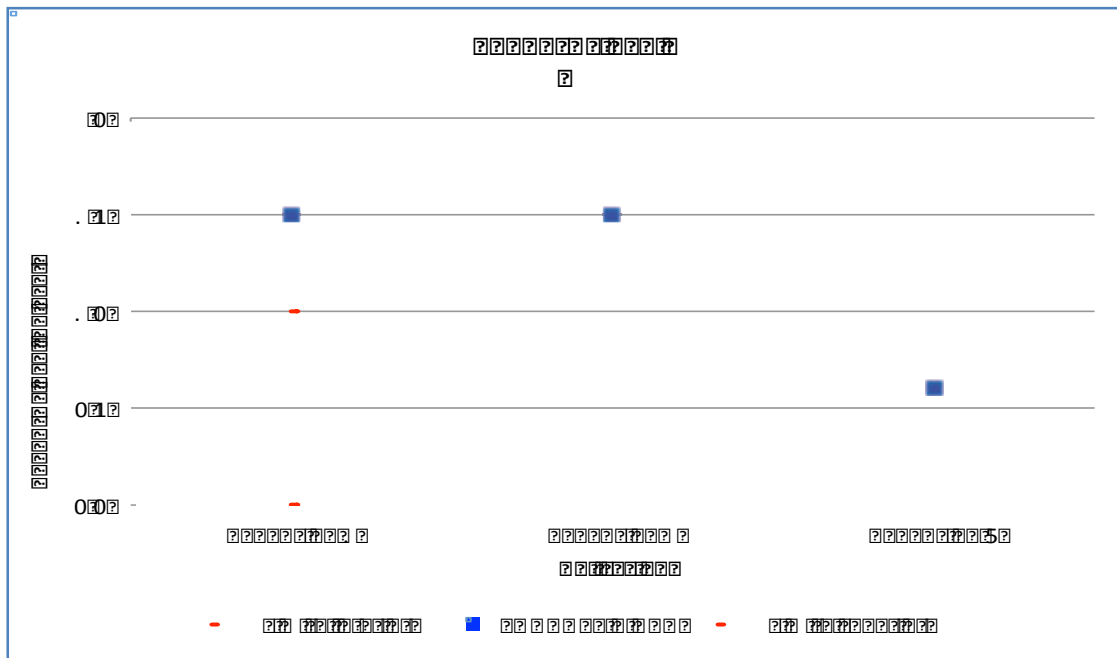


Gráfica 9. Parámetros del proceso. Conductividad del enjuague al término de la limpieza del Tanque de 120L

?

?

?



Gráfica 10. Parámetros del proceso. Conductividad del enjuague al término de la limpieza del Tanque de 120L

?



Para el Tanque de 120 L acero inoxidable, dos de las tres repeticiones no se mantuvieron dentro de los límites de aceptación en carbono orgánico total (TOC) y conductividad, en este caso solo la última repetición en ambos casos cumple con la especificación.

De acuerdo a los resultados presentados con anterioridad cabe destacar que este Plan Emergente o de Acción no sustituye a una validación de limpieza pero si da a conocer los puntos críticos que puedan generarse ya sea en el procedimiento de limpieza como en el equipo o sistema utilizados en el proceso; en base a ello pueden ser actualizados dichos procedimientos para su mejora.



3.2. Evaluación de los métodos de muestreo en la determinación de residuos

Para la evaluación de los métodos de muestreo es necesario obtener evidencia referente al grado de solubilidad en agua de los diferentes IFA empleando el análisis de TOC (Carbono Orgánico Total), esto debido a que los productos de interés están constituidos por una parte orgánica, permitiendo detectarlos a bajas concentraciones. Por consiguiente puede asumirse que al ejecutarse los procedimientos de limpieza, estos IFA son fácilmente removidos de las superficies en contacto durante su fabricación.

De igual manera no conforme a pruebas de solubilidad es de suma importancia determinar la efectividad del método de muestreo (enjuague o hisopo) para recuperar el analito de interés. En la ejecución de dichas pruebas, idealmente debe ser recuperado más de un 70% en cada una de las superficies de contacto (polipropileno, acrílico, acero inoxidable, vidrio, teflón, etc.) que se pretenda evaluar. Así mismo el coeficiente de variación de las muestras debe ser menor al 30%, de acuerdo a la Normatividad Oficial de la PDA - Parental Drug Association (USA). *Points to Consider for Biotechnology Cleaning Validación. USA.*

El principio básico en la determinación del método de muestreo consiste en depositar una cantidad conocida de analito en una porción representativa del material que se desea muestrear en los procedimientos de limpieza. El analito depositado normalmente se encuentra en solución por lo que es necesario dejarlo secar antes de seguir el método de muestreo.

El muestreo por enjuague, por su sencillez, es ampliamente usado para compuestos muy solubles (en el caso de la mayoría de los que se manejan en los bioprocesos). Este muestreo consiste en verter en las superficies a muestrear un volumen de disolvente conocido, asegurándose que tenga el

2

mayor contacto posible con dichas superficies, como se ilustra en la Figura 6. El fluido obtenido se recolecta en un recipiente adecuado dependiendo el tipo de muestra de que se trate, esta muestra es identificada como muestra problema (M_P).

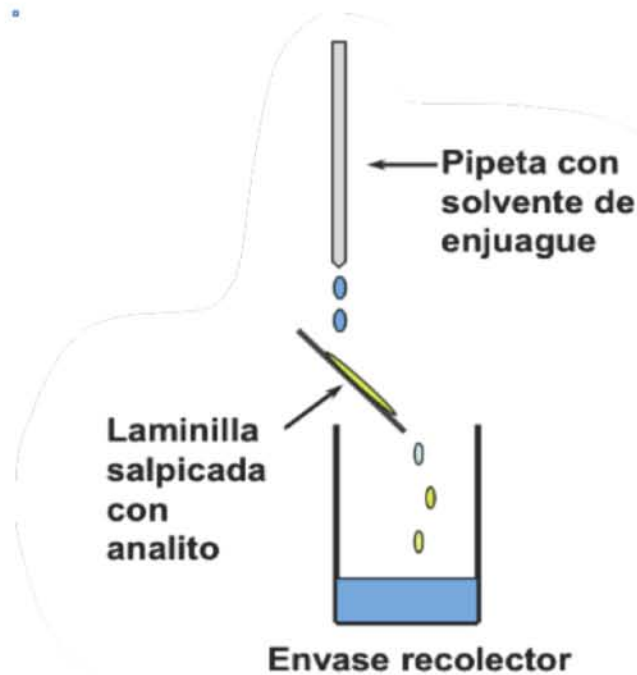


Figura 6. Recobro por el método de muestreo por enjuague

Nota. Fuente: STERIS – Life Sciences Group (2013). *Validación de Limpieza en los equipos de Fabricación Farmacéutica* (p. 90). Buenos Aires, Argentina.

Al mismo tiempo se genera una muestra control (M_C) depositando la misma cantidad de analito aplicado en la superficie en contacto, en la misma cantidad de disolvente empleado en el método de muestreo. Esta muestra es comparada con el resultado de la muestra problema y así calcular en porcentaje de recobro (%R).

2

También son necesarios generar blancos, el primer blanco se obtiene aplicando el método de muestreo en la superficie de contacto sin haberle aplicado el analito (blanco de muestreo - B_M), este sirve para descartar el efecto del disolvente como el de la superficie en el analito. El segundo blanco es el puro disolvente sin que se le haya añadido alguna otra sustancia, blanco del disolvente - B_D .

Las muestras son enviadas al laboratorio de control de calidad para su análisis y con los resultados obtenidos se obtiene la muestra problema y la muestra control corregidas.

La obtención de estas mismas variables son necesarias cuando se evalúa el método de muestreo por hisopo, pero el procedimiento varía en la técnica de recobro, debido a que una vez seco el analito en el material a muestrear se hace uso de un hisopo humedecido con un disolvente específico, asegurando tener el mayor arrastre posible en dicha superficie tal y como se muestra en la Figura 7.

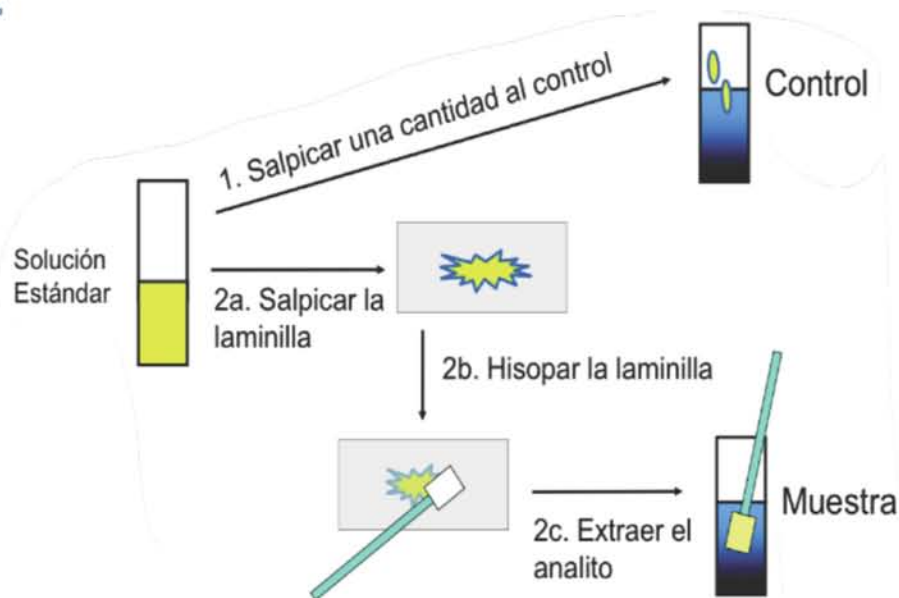


Figura 7. Recobro por el método de muestreo por hisopo

Nota. STERIS – Life Sciences Group (2013). *Validación de Limpieza en los equipos de Fabricación Farmacéutica* (p. 87). Buenos Aires, Argentina.



Estas técnicas dan valides en la ejecución de las actividades referentes al seguimiento de limpiezas en áreas de fabricación, a los protocolos de validación de limpieza y de las posibles validaciones que puedan generarse en cierto tiempo; puesto que al seleccionar el activo que es más difícil de limpiar considerado como peor caso, pueden ser validos con mayor facilidad todos los demás activos que son mas fáciles de limpiar ya que el principal producto a tratar fue el ITFIB en vidrio y acero inoxidable.

Para llevar a cabo dicha evaluación fueron desarrolladas las siguientes actividades:

- 1) Capacitaciones en los protocolos “Recobro del método de muestreo por enjuague para la validación de limpieza, EXM2 (vidrio); “Recobro del método de muestreo por enjuague para la validación de limpieza, ITFIB (vidrio)” y “Recobro del método de muestreo por hisopo para la validación de limpieza, ITFIB (vidrio)”
- 2) Para la ejecución de dichos protocolos se requirió la capacitación en la operación y limpieza de las balanzas analíticas; operación y limpieza de la microbalanza y del lavado de viales para la toma de muestras de TOC.
- 3) Se verificaron los pre-requisitos para la validación de procesos - Métodos y Personal, Materiales, Maquinaria y Medio Ambiente emitidos por las áreas de Validación y Control de Calidad previo al desarrollo de las actividades de los protocolos mencionados anteriormente.
- 4) Se planearon las actividades involucradas y descritas en los protocolos de recobros, con la finalidad de dar aviso en tiempo a control de calidad del número de muestras enviadas para el análisis de Carbono Orgánico Total (TOC) y Conductividad, de acuerdo a lo especificado en el protocolo correspondiente.



5) En la ejecución de los protocolos se verificaron que los materiales a utilizar en el desarrollo del proceso contarán con especificación, código de material y en caso necesario equipos e instrumentos calibrados y calificados.

6) Los resultados obtenidos en la ejecución de los recobros fueron los siguientes:

a) “Recobro del método de muestreo por enjuague para la validación de limpieza, EXM2 (vidrio)”

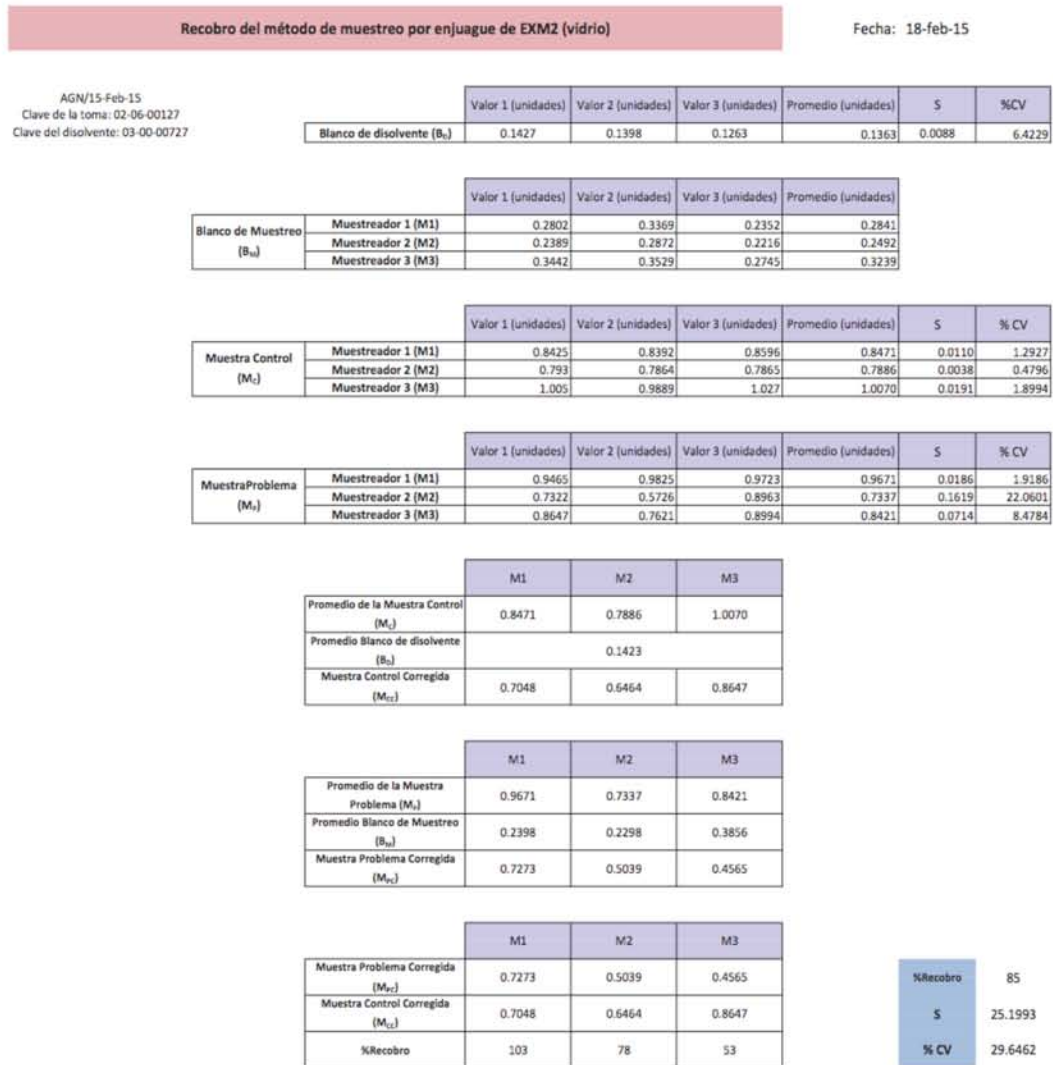


Figura 8. Resultados del % recobro por enjuague de EXM2 (vidrio)



b) “Recobro del método de muestreo por enjuague para la validación de limpieza, ITFIB (vidrio)”

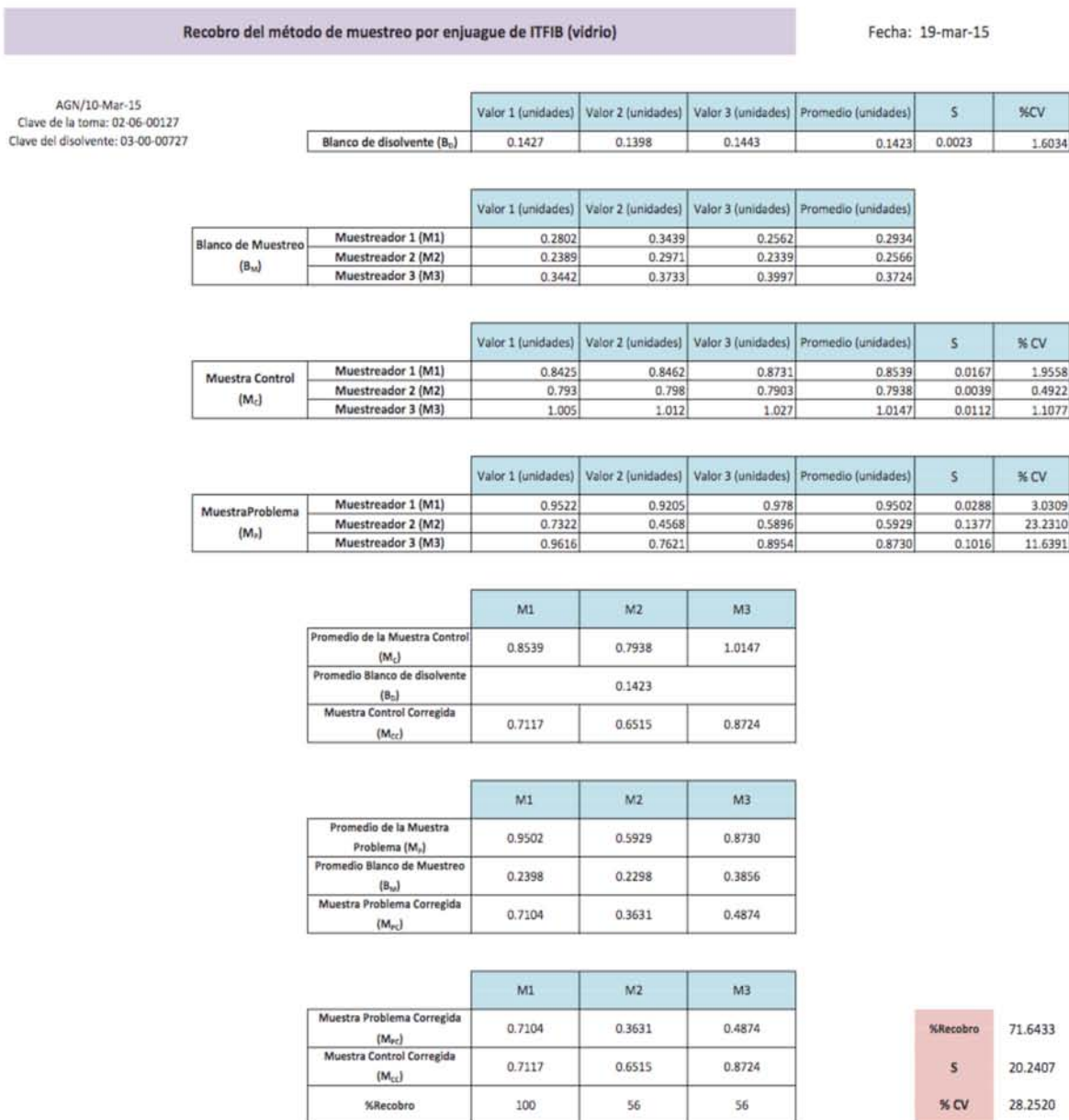


Figura 9. Resultados del % recobro por enjuague de ITFIB (vidrio)



c) “Recobro del método de muestreo por hisopo para la validación de limpieza, ITFIB (vidrio)”

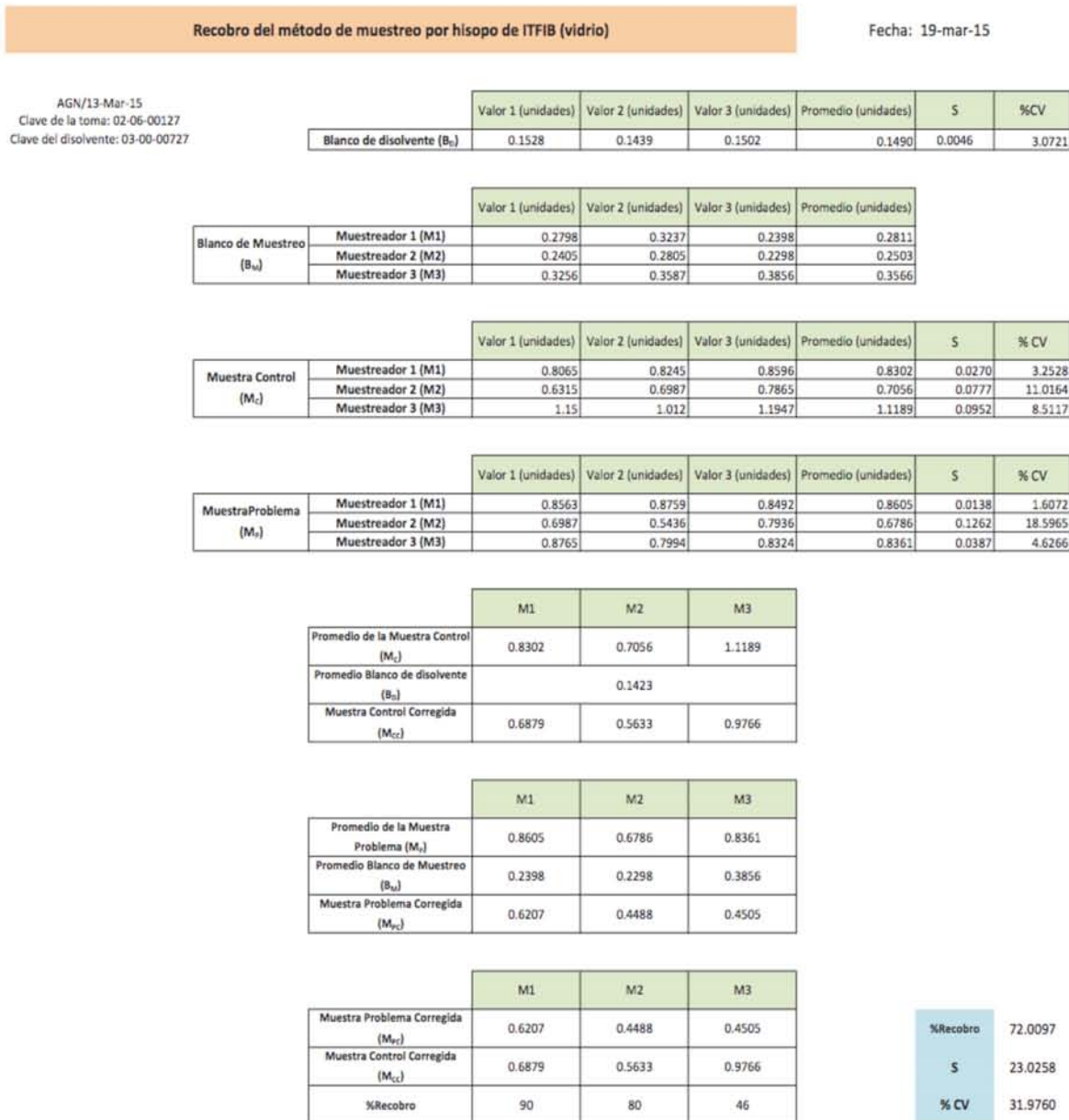


Figura 10. Resultados del % recobro por hisopo de ITFIB (vidrio)



3.3. Capacitación y apoyo en actividades de validación de limpieza

En la Planta de Bioprocesos TII el procesamiento de los activos dependen del organismo empleado como son bacterias, levaduras y células animales; por lo que es conveniente agruparlos de acuerdo a su similitud en los procesos de fabricación, lo que corresponde a su vez a la semejanza en las líneas de fabricación y equipos compartidos. Estos activos o productos se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 13. Lista y agrupación de los productos de la Planta de Bioprocesos TII

Grupo I Microorganismos	Grupo II Células animales
Activo ASVHB	Activo ERCP
Activo ITFIIA	Activo ETPYA
Activo ITFIIB	Activo ITFIA
Activo ITFIB	Activo RTXB
Activo FLGM	
Activo MGMT	

Nota. Fuente: Planta de Bioprocesos TII - Reporte (2004). *Selección del “peor caso” para validación de limpieza* (p. 12). México, Estado de México.

Como caso representativo del grupo de microorganismos, el producto que representa mayor riesgo para productos subsecuentes con los cuales comparte equipos de fabricación es el Activo ITFIB considerado como peor caso debido a su baja solubilidad en agua y la alta dificultad de limpieza; por lo que para su validación es necesario que los procedimientos de limpieza estén diseñados con la finalidad de remover cualquier tipo de residuo o contaminante presente en el equipo o sistema.

El proceso de fabricación del Activo ITFIB está conformado por cuatro bloques de operaciones, los que se describen a continuación:

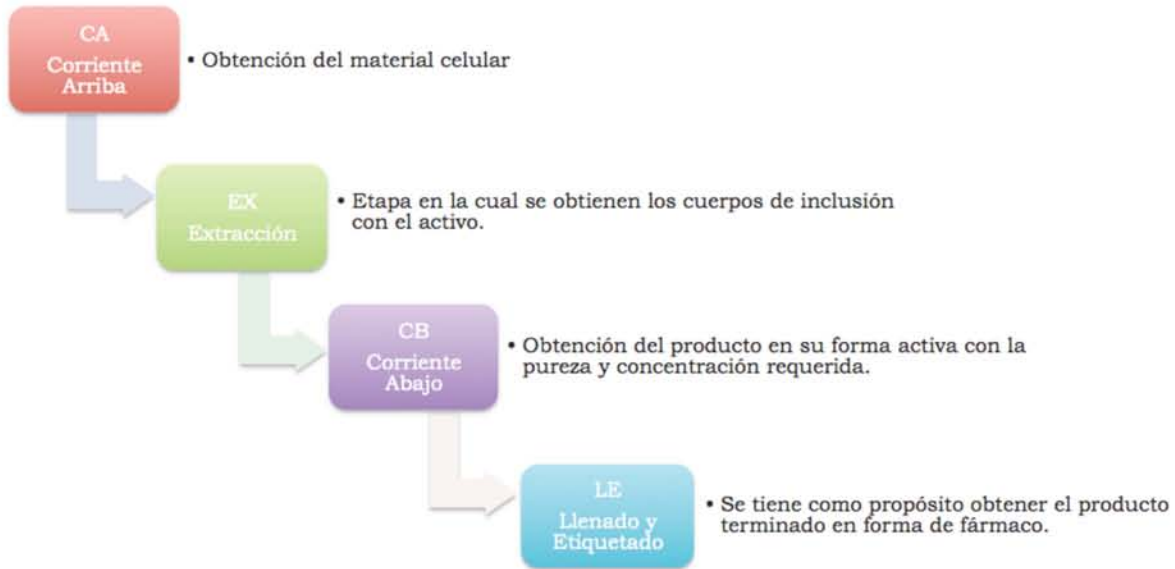


Figura 11. Diagrama de bloques del activo considerado como peor caso

De las etapas que conforman el tren de fabricación del Activo ITFIB, se tomo en cuenta la etapa de Llenado y Etiquetado (LE) y es en dicha etapa donde el Activo ITFIB es estabilizado, dosificado, etiquetado y empacado.

Se considera la etapa de Llenado y Etiquetado (LE) para la validación del proceso de limpieza, despirogenización y ensamble del sistema de mezclado de ITFIB; el cual se encuentra conformado por una botella de vidrio, de 45 L, boca ancha esmerilada y una propela de paleta, acero inoxidable.

Para llevar acabo dicho proceso de validación se desarrollaron las siguientes actividades:



1. Capacitación en la documentación

- 1.1. *“Limpieza manual de utensilios y accesorios de acero inoxidable, plástico y vidrio”*
- 1.2. *“Despirogenización por calor seco”*
- 1.3. *“Operación del horno despirogenizador”*
- 1.4. *“Limpieza manual de recipientes de vidrio, plástico y acero inoxidable”*
- 1.5. *“Verificación de lavado de material”*
- 1.6. *“Enjuague de recipientes”*
- 1.7. *“Lavado interior de recipientes”*
- 1.8. *“Lavado externo de recipientes”*
- 1.9. *“AC1, Acondicionamiento para la obtención de CL con ITFIB”*

La validación de los procesos de limpieza en esta etapa de Llenado y Etiquetado (LE) consisten en la ejecución de los siguientes protocolos en los cuales de la misma manera se registro la capacitación para su ejecución.

- Protocolo de validación del proceso de lavado manual de recipientes.
- Protocolo de validación del proceso de despirogenización por calor seco.
- Protocolo de validación de tiempo de caducidad de limpieza.
- Protocolo de validación de limpieza para ITFIB, LE.
- Protocolo general de validación de limpieza para el proceso de fabricación de ITFIB.



2. Planeación de la validación

Se solicitaron pre-requisitos previos a la ejecución de protocolos por parte de las áreas de manufactura, control de calidad y validación, esto con la finalidad de tener evidencia que el personal se encuentre capacitado, los equipos e instrumentos deben estar calificados y calibrados; así mismo que cuenten con materiales necesarios para el desarrollo de los procedimientos requeridos para la validación.

3. Ejecución de los protocolos

Previo a la ejecución de protocolos deben verificarse las actividades descritas en estas para contar con los elementos necesarios en la ejecución.

4. Muestreo de equipos

Se llevo a cabo la técnica de muestreo por enjuague de acuerdo al Procedimiento Normalizado de Operación *“Muestreo para la determinación de limpieza de superficies de proceso”* y a la Instrucción de Trabajo *“Muestreo por enjuague”*. Los análisis que se determinaron fueron Carbono Orgánico Total (TOC), Conductividad, Cuenta microbiana aeróbica total y Endotoxinas como evaluación al resultado del proceso de limpieza.

5. Recopilación de información para la elaboración de reportes que den soporte a la validación.

Las actividades de validación de limpieza se siguen llevando a cabo hasta la fecha, con el objetivo de demostrar y documentar que lo procedimientos de limpieza aplicados a los equipos o sistemas remueven el principio activo así como las trazas de estos.



CONCLUSIONES

En base a la información presentada en el Reporte de Validación de la limpieza en equipos de proceso se llega a las siguientes conclusiones.

- 1) De acuerdo a los resultados obtenidos del Seguimiento de Limpiezas en Áreas de Fabricación, la mayoría de los muestreos ejecutados cumplen con los criterios de aceptación. Por lo que se concluye que los procedimientos de limpieza están bien definidos y sobre todo que el personal que realiza el procedimiento se encuentra capacitado. Sin embargo aquellos resultados catalogados con oportunidades de mejora posiblemente se debieron a que el número de enjuagues en el proceso de limpieza no fueron los suficientes, ó tal vez en que la concentración del agente de limpieza no era la adecuada ó probablemente el personal en turno no estaba capacitado, en fin lo que si es un hecho, es que los equipos y sistemas no pueden ser liberados para la fabricación hasta que los resultados de los muestreos se encuentren dentro de la especificación evitando riesgos de contaminación cruzada. Por consiguiente es recomendable que este plan de acción se siga llevando a cabo con la finalidad de mantener el estado validado garantizando la calidad en los productos.
- 2) Una de las actividades primordiales para el desarrollo de la validación de limpieza es seleccionar el método de muestreo (enjuague e hisopo) y recuperación en la determinación de residuos; después de analizar los resultados en este reporte se concluye que para el Activo ITFIB considerado como peor caso se obtuvo un porcentaje de recobro del 71% en el caso del método de muestreo por enjuague en vidrio, mientras que por hisopo sobre la misma superficie se tuvo un 72%; así mismo el resultado obtenido para el recobro del agente limpieza EXM2 fue del 85% por lo que dichos



resultados cumplen con la especificación, lo cual determina que los métodos de muestreo son satisfactorios en la determinación de trazas. Por consiguiente se concreta que para una validación ambos métodos pueden ser ejecutados en conjunto mientras sean identificados los puntos críticos a muestrear considerando su superficie de contacto y el analito a recuperar.

- 3)** Es de vital importancia que los procesos de fabricación se encuentren validados por lo que en la Planta de Bioprocesos TII considera a los procesos de limpieza y su validación como parte integral del aseguramiento de la calidad de sus productos, es por ello que se requiere un amplio conocimiento del proceso y del producto. La validación del peor caso en la etapa de llenado y etiquetado (LE) demostró que los procesos de limpieza de equipos en contacto con el producto tienen resultados consistentes y que los procedimientos de limpieza así como los puntos de muestreo involucrados son los adecuados para dicho proceso.

Después de lo expuesto, se determina que el principal objetivo de cualquier empresa, biofarmacéutica o no, es producir productos de calidad al mínimo coste posible. Para lograr este objetivo la filosofía de la validación es esencial, debido a que en esta industria se utilizan materiales caros, instalaciones y equipos sofisticados y personal altamente cualificado, todo lo cual hace imprescindible el uso eficiente de estos recursos para la supervivencia de la compañía; puesto que la calidad de un producto no se controla, se construye durante su proceso de fabricación.



ANEXOS

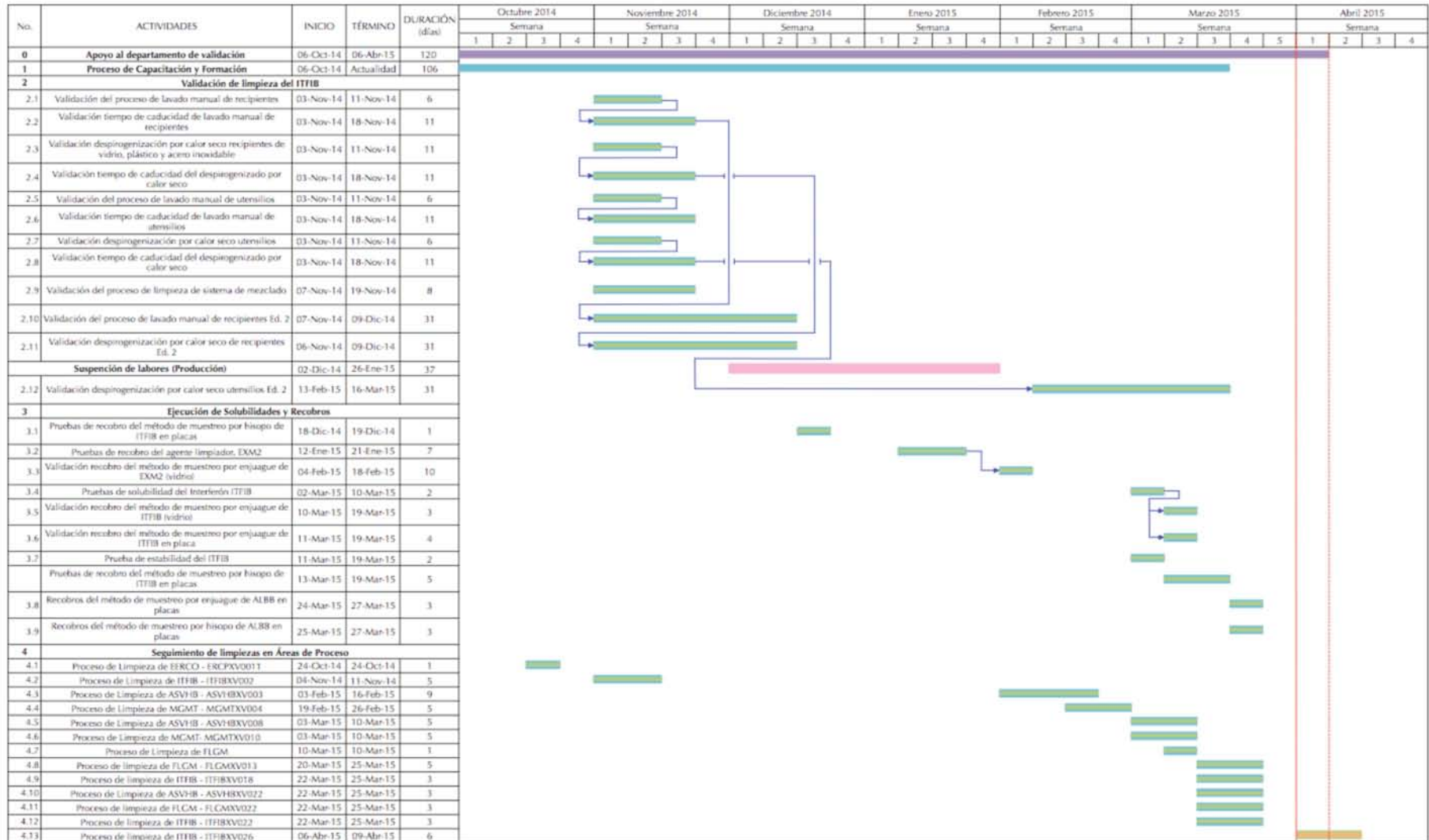
Se anexa a este reporte los siguientes documentos:

- Anexo I Programa de Actividades
- Anexo II Formato del registro de muestreos en áreas de fabricación



Anexo I Programa de Actividades

PROGRAMA DE ACTIVIDADES



■ Duración del proyecto
 ■ Duración de la tarea
 ■ Cerrado
 ■ Abierto
 ■ Progreso
 | Hoy
 | Hito
 → Sucesor
 ■ Suspensión de labores



Anexo II Formato del registro de muestreos en áreas de fabricación

Información General

Área de muestreo: Código de área:
Sistema o equipo a muestrear: Código de sistema o equipo:
Documento de Limpieza: Código del documento:
Operador de Limpieza: Duración del proceso de limpieza:
Inicio y Terminó del proceso de limpieza (fecha y hora):
Último producto Fabricado: Lote:
Siguiendo producto a Fabricar: Lote:
Tipo de limpieza (final/inicial):

Tabla 1. EQUIPO Y/O MATERIAL A UTILIZAR PARA EL MUESTREO.

MATERIAL (S) UTILIZADOS	CÓDIGO	ESTADO (Nuevo, Limpio, Fecha caducidad)

Datos de quien ejecuta el muestreo

Nombre: Firma corta:
Técnica de Muestreo: Código del documento:
Fecha / Hora del muestreo:

Tabla 2. MUESTRAS

NO.	IDENTIFICACIÓN	DESCRIPCIÓN (Vol. de enjuague. Solv. Utilizado, Pto. de muestreo)

OBSERVACIONES:

Verificó: Firma corta:
DICTÁMEN: CUMPLE NO CUMPLE



Anexo II Formato del registro de muestreos en áreas de fabricación

Análisis de Resultados

1. DETERMINACIÓN DE CARBONO ÓRGANICO TOTAL (TOC)

Documento:

Código:

Nombre del equipo:

Código del equipo:

Vigencia de Calibración:

Fecha de análisis:

NO.	IDENTIFICACIÓN	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO (mg/L)	ANALISTA	DICTÁMEN (C/NC)

OBSERVACIONES:

2. DETERMINACIÓN DE CONDUCTIVIDAD

Documento:

Código:

Nombre del equipo:

Código del equipo:

Vigencia de Calibración:

Fecha de análisis:

NO.	IDENTIFICACIÓN	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO ($\mu\text{S}/\text{cm}$)	ANALISTA	DICTÁMEN (C/NC)

OBSERVACIONES:

Nombre (reporto resultados):

Firma corta:

Verificó:

Firma corta:

DICTÁMEN: CUMPLE

NO CUMPLE



BIBLIOGRAFIA

- Brunkow R, et.al. Cleaning and Cleaning Validation: A Biotechnology Perspective. 1a ed. USA: PDA; 1996.
- Kanarek A. A guide to Good Validation Practice for Pharmaceutical and Biological Companies. 3a ed. USA: Drug and Market Development; 2001.
- Mott A, et.al. Cleaning Validation Limits for Biopharmaceutical Processes. USA: Lonzo; 2008.
- LeBlanc D. Validated cleaning technologies for pharmaceutical manufacturing. USA: Intherpharm/CRC; 2000.
- Parental Drug Association (PDA); Points to consider for Biotechnology Cleaning Validation. 4a ed. USA: Parental Drug; 2010.
- Instituto Mexicano de Normalización y Certificación (IMNC); Sistemas de gestión de la calidad – ISO 9001:2008). Estados Unidos Mexicanos; 2008.
- International Conference on Harmonisation (ICH); Harmonised Tripartite Guideline Q7(R1) - Validation of Analytical Procedures. USA; 2005.
- Secretaría de Salud - NOM-059-SSA1-2013; Buenas prácticas de fabricación para medicamentos. Estados Unidos Mexicanos; 2013.
- Secretaría de Salud - NOM-164-SSA1-2013; Buenas prácticas de fabricación para fármacos. Estados Unidos Mexicanos; 2013.