Respuestas a los 5 Asuntos Más Comunes sobre Validación de Limpieza en los Equipos de Fabricación Farmacéutica

Presentado por:

Ing. Elizabeth Rivera
Especialista Soporte Técnico
erivera@steris.com

Septiembre 2013
Buenos Aires, Argentina

Copyright by the STERIS Corporation, 2012

Agenda

Alcance

- Por qué se validan los procedimientos de limpieza y en qué consiste esta validación
- Cómo desarrollar un procedimiento de limpieza eficaz para los residuos en las superficies de contacto de producto
- Qué criterio de aceptación debe establecer para validar la limpieza
- Cuales métodos analíticos y formas de muestreo son adecuados
- Qué estrategias debe tener en cuenta para asegurar la robustez de una validación

Limpieza

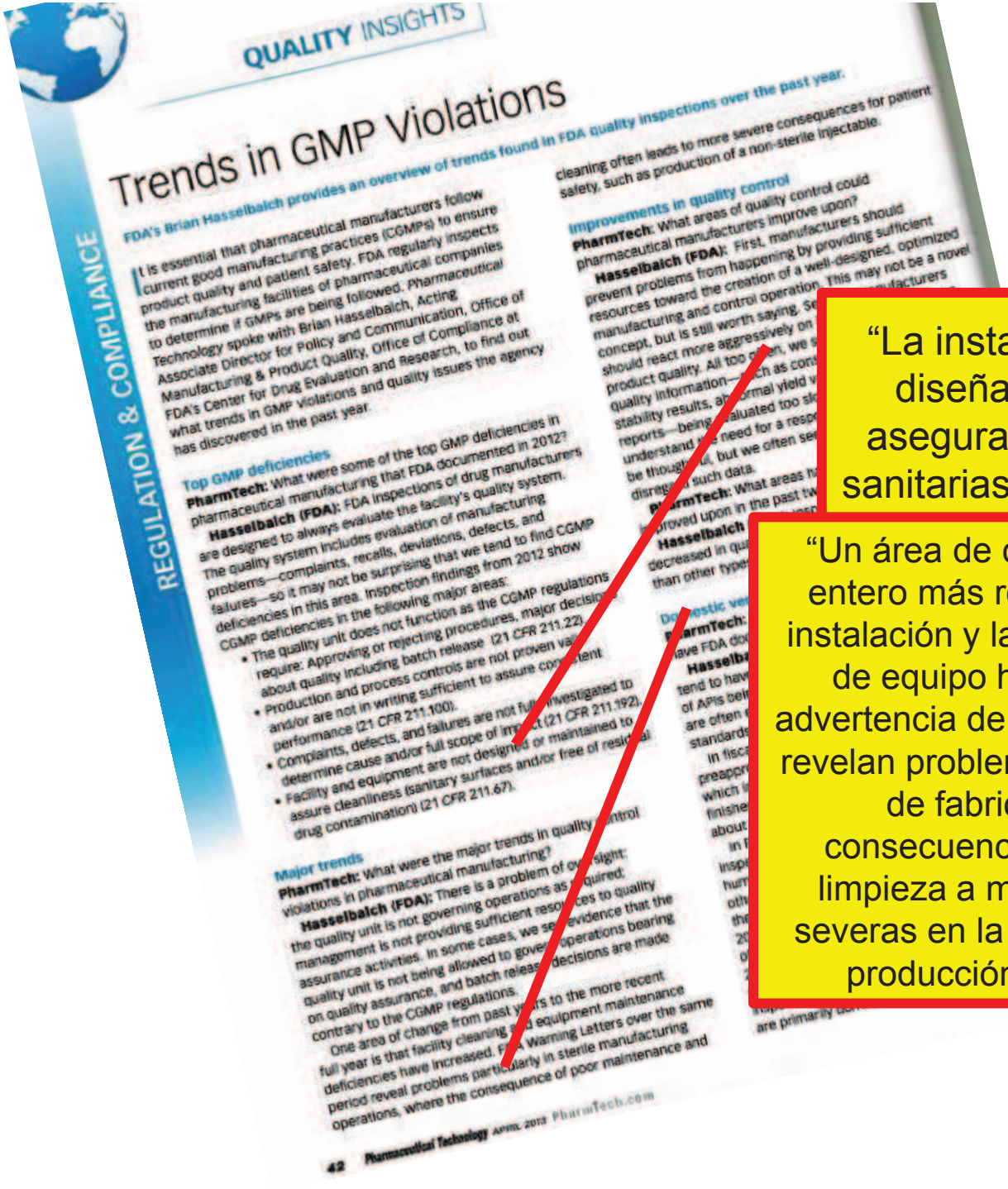
- Definición: proceso de *remover* posibles contaminantes en los equipos de procesamiento y *mantener* su condición de forma tal que sea seguro utilizarlos en la manufactura del siguiente producto.
- Se toma en cuenta limpieza, sanitización, y almacenamiento.

¿Porqué hay que limpiar?

“Top Three” de la FDA (2010) –

De 646 citaciones en total para Medicamentos

- 71 citaciones = “procedimientos escritos no están establecidos/ son seguidos para la limpieza y mantenimiento del equipo….” [21 CFR 211.67(b)]
- 61 citaciones = “equipo y utensilios no son limpiados/sanitizados/mantenidos a intervalos apropiados” [21 CFR 211.67(a)]
- 31 citaciones = “procedimientos escritos para limpieza y mantenimiento falló en incluir…” una variedad de artículos incluyendo itinerarios de limpieza con suficientes detalles [21 CFR 211.67(b)]



QUALITY INSIGHTS

REGULATION & COMPLIANCE

Trends in GMP Violations

FDA's Brian Hasselbalch provides an overview of trends found in FDA quality inspections over the past year.

It is essential that pharmaceutical manufacturers follow current good manufacturing practices (CGMPs) to ensure product quality and patient safety. FDA regularly inspects the manufacturing facilities of pharmaceutical companies to determine if GMPs are being followed. *Pharmaceutical Technology* spoke with Brian Hasselbalch, Acting Associate Director for Policy and Communication, Office of Manufacturing & Product Quality, Office of Compliance at FDA's Center for Drug Evaluation and Research, to find out what trends in GMP violations and quality issues the agency has discovered in the past year.

Top GMP deficiencies

PharmTech: What were some of the top GMP deficiencies in pharmaceutical manufacturing that FDA documented in 2012?

Hasselbalch (FDA): FDA inspections of drug manufacturers are designed to always evaluate the facility's quality system. The quality system includes evaluation of manufacturing problems—complaints, recalls, deviations, defects, and failures—so it may not be surprising that we tend to find CGMP deficiencies in this area. Inspection findings from 2012 show CGMP deficiencies in the following major areas:

- The quality unit does not function as the CGMP regulations require: Approving or rejecting procedures, major decisions about quality including batch release (21 CFR 211.22).
- Production and process controls are not proven va... and/or are not in writing sufficient to assure consistent performance (21 CFR 211.100).
- Complaints, defects, and failures are not fully investigated to determine cause and/or full scope of impact (21 CFR 211.192).
- Facility and equipment are not designed or maintained to assure cleanliness (sanitary surfaces and/or free of residual drug contamination) (21 CFR 211.67).

Major trends

PharmTech: What were the major trends in quality control violations in pharmaceutical manufacturing?

Hasselbalch (FDA): There is a problem of oversight: the quality unit is not governing operations as required; management is not providing sufficient resources to quality assurance activities. In some cases, we see evidence that the quality unit is not being allowed to govern operations bearing on quality assurance, and batch release decisions are made contrary to the CGMP regulations.

One area of change from past years to the more recent full year is that facility cleaning and equipment maintenance deficiencies have increased. FDA Warning Letters over the same period reveal problems particularly in sterile manufacturing operations, where the consequence of poor maintenance and cleaning often leads to more severe consequences for patient safety, such as production of a non-sterile injectable.

Improvements in quality control

PharmTech: What areas of quality control could pharmaceutical manufacturers improve upon?

Hasselbalch (FDA): First, manufacturers should prevent problems from happening by providing sufficient resources toward the creation of a well-designed, optimized manufacturing and control operation. This may not be a novel concept, but is still worth saying. Se... manufacturers should react more aggressively on... product quality. All too often, we s... quality information—such as cons... stability results, abnormal yield v... reports—being evaluated too sl... understand the need for a respo... be thought out, but we often see... disregard such data.

PharmTech: What areas ha... improved upon in the past tw...

Hasselbalch ... decreased in qu... than other type...

Domestic ve...

PharmTech: ... have FDA do...

Hasselbalch ... tend to have ... of APIs bei... are often ... standards ... in fisca... preappr... which i... finishe... about ... In f... inspe... hum... oth... the... 20... o...

"La instalación y el equipo no se diseñan o se mantienen para asegurar la limpieza (superficies sanitarias y/o sin contaminación de

"Un área de cambio en años pasados al año entero más reciente es que la limpieza de la instalación y las deficiencias en mantenimiento de equipo han aumentado. Las cartas de advertencia de la FDA durante el mismo período revelan problemas en particular en operaciones de fabricación estériles, donde las consecuencias del pobre mantenimiento y limpieza a menudo llevan a consecuencias severas en la seguridad del paciente, como la producción de un inyectable no estéril."

Referencia Regulatoria

- ANMAT Disposición 2819: “Buenas Prácticas de Fabricación para Elaboradores Importadores/Exportadores de Medicamentos”
  - Gestión de la Calidad en la Industria Farmacéutica
    - Parte 13.1 Equipamiento

“…La distribución y la disposición del equipamiento debe apuntar a minimizar el riesgo de errores y permitir la limpieza efectiva y mantenimiento para evitar la contaminación cruzada, acumulación de polvo o suciedad, y en general, cualquier efecto adverso sobre la calidad de los productos…”

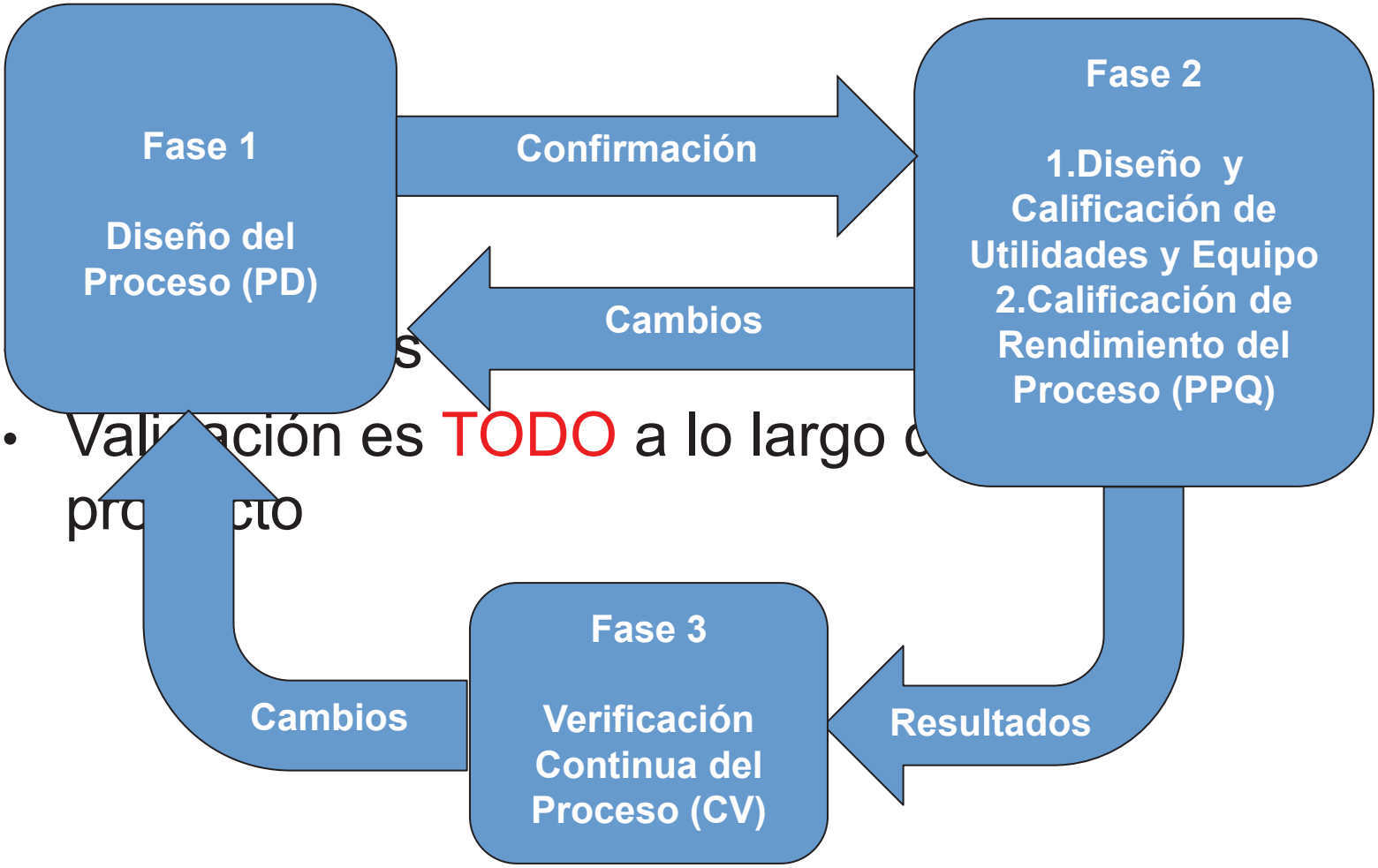
Guías Regulatorias

- ANMAT Disposición 2819: “Buenas Prácticas de Fabricación para Elaboradores Importadores/ Exportadores de Medicamentos”
  - Anexo II Calificación y Validación
    - Parte 6 *Validación de la limpieza*
- PIC/S PI-006: “Validation Master Plan Installation and Operational Qualification non-Sterile Process Validation Cleaning Validation”

Enfoque Tradicional de la Validación de Limpieza

- IQ/OQ/PQ
- Evidencia documentada de corridas a escala comercial (reportes)
- Alto grado de aseguramiento (datos)
- Consistencia (*mínimo* 3 corridas)
- Atributos de calidad pre-determinados (criterio de aceptación)
- Resumen y cierre del paquete de validación

Nuevo Enfoque de la Validación de Limpieza



- Validación es TODO a lo largo del proceso

Aplicabilidad de la Validación de Limpieza

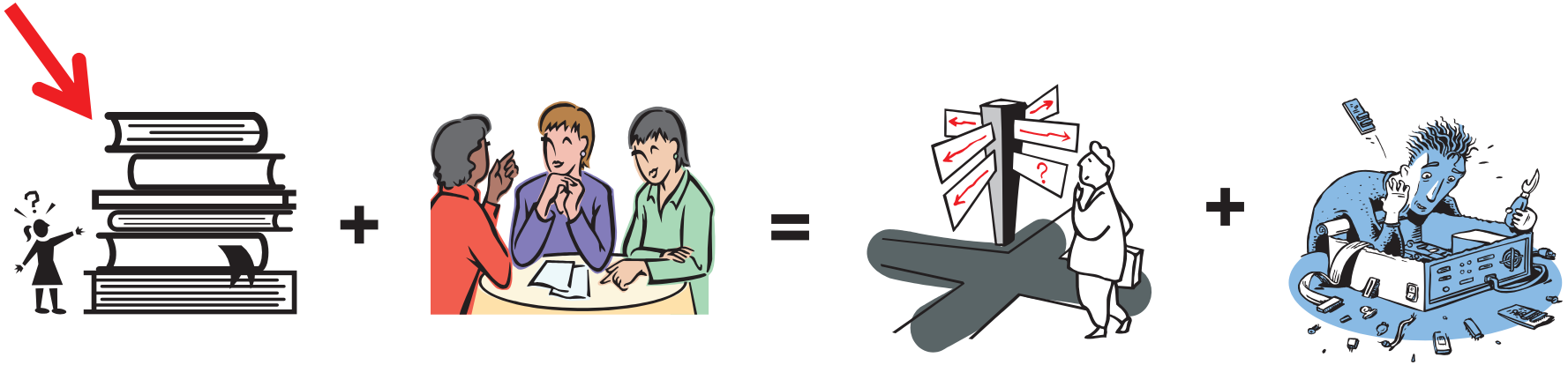
- Requerido para *limpiezas críticas*
  - Superficies de contacto de producto
  - Equipo no dedicado
  - Manufactura de producto terminado y activos (API)
- No es requerido para *limpiezas no-críticas*
  - Entre lotes del mismo producto
  - Pisos, paredes, y otras superficies que no están en contacto con el producto
  - Producción de moléculas intermediarias

Alcance

- Por qué se validan los procedimientos de limpieza y en qué consiste esta validación
- Cómo desarrollar un procedimiento de limpieza eficaz para los residuos en las superficies de contacto de producto
- Qué criterio de aceptación debe establecer para validar la limpieza
- Cuales métodos analíticos y formas de muestreo son adecuados
- Qué estrategias debe tener en cuenta para asegurar la robustez de una validación

Diseño y Desarrollo

¿Nueva Guía de la FDA y mil otros?



Por lo tanto….Tiene sentido
¿SI o NO?

Fase de Diseño y Desarrollo

- Identificar y entender el proceso de limpieza
- Determinar las fuentes de variabilidad
- Controlar la variabilidad de acuerdo con el riesgo (“Risk Assessment”)
- Estudios de laboratorio y planta piloto son útiles en esta fase.

Procedimiento de Limpieza

- Elementos a considerar
  - equipos a limpiar
  - residuos a removerse
  - método de limpieza
  - agentes de limpieza
  - mecanismos de limpieza
  - parámetros de limpieza
  - límites residuales



Equipo de Proceso

- Tipo y diseño
  - ¿hay puntos difíciles de limpiar?
  - ¿qué método de limpieza se puede emplear?
  - ¿se puede limpiar por separado o como parte de un tren?
- Materiales de construcción
  - Compatibilidad
  - Adherencia



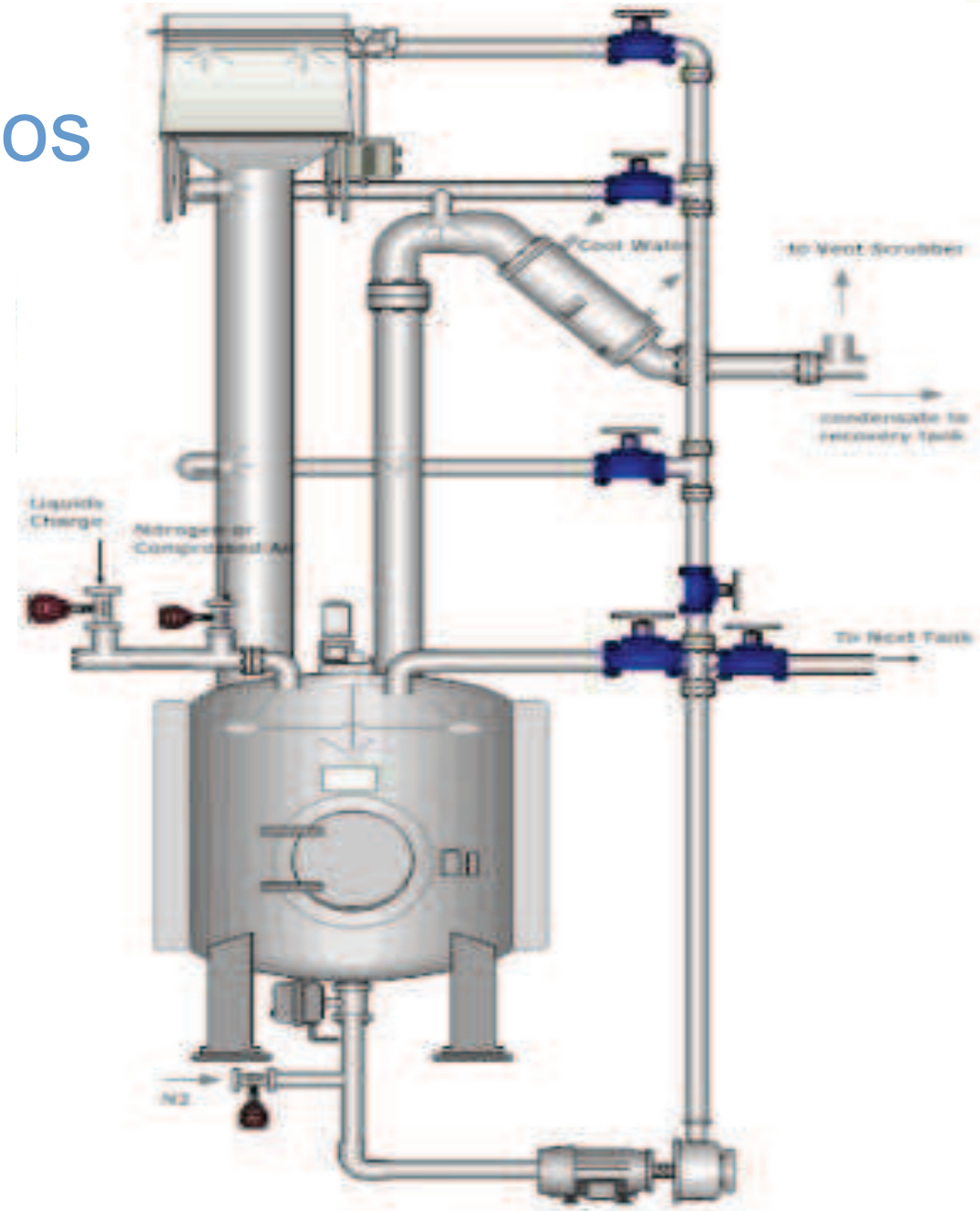
Residuos

- Residuos a limpiar
- Cantidad de residuo
- Condición del residuo
  - Recién depositado
  - Seco (durante su procesamiento)
  - Seco (durante el tiempo de retención sucio)
  - Expuesto a alta temperatura (“baked on”)
  - Compactado

Métodos de Limpieza

- Grado de automatización
- Grado de desmontaje
- Ejemplos:
  - CIP (fijo, portátil, empotrado)
  - lavadora de piezas y equipo pequeño
  - baño ultrasónico
  - manual (remojo, cepillo, paño, lanza a presión)

Ejemplos



STERIS
Life Sciences Group

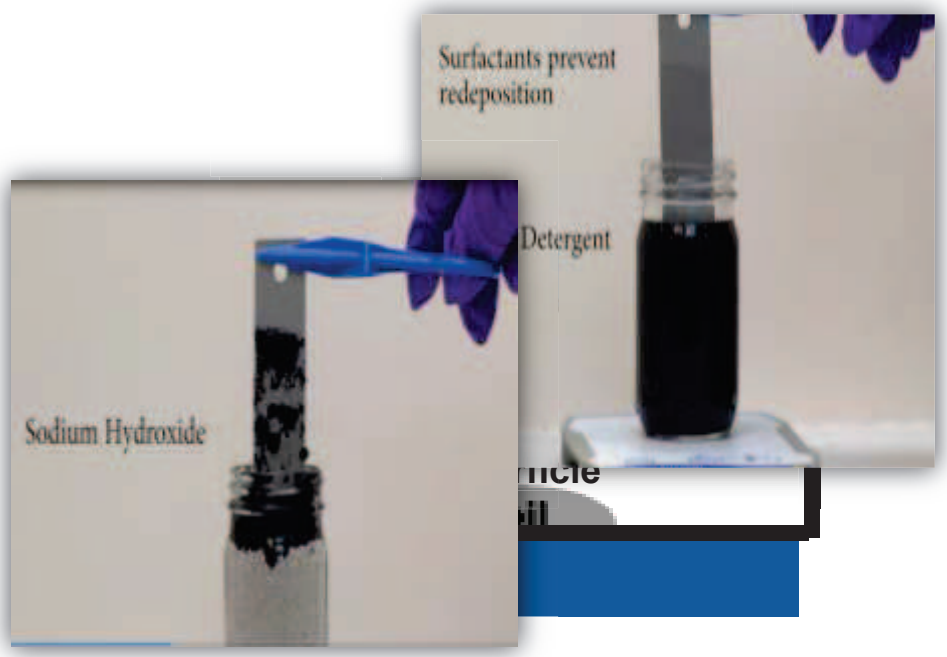
Agentes de Limpieza



- Solventes orgánicos
- Mezclas de solventes con agua
- Agua
- Químicos acuosos a granel “commodity chemicals”
- Detergentes en base acuosa
  - Alcalinos o ácidos
  - Neutral
  - Aditivos y propulsores

Mecanismos de Limpieza

- Solubilidad
- Mojabilidad
- Emulsificación
- Dispersión
- Hidrólisis
- Oxidación
- Quelación



Componentes en Detergente Formulado vs. Químico a Granel “Commodity”

Detergentes de STERIS

- **Agua**
- **Surfactantes**
- **Quelantes**
- **Solventes**
- **Bases**
- **Acidos**
- **Dispersantes**
- **Antimicrobiales**
- **Oxidantes**

“Commodities”

- **Agua**
- **Bases**
- **Ácidos**

Parámetros de Limpieza

- Tiempo
  - pre-lavado
  - lavado
  - enjuague
- Acción mecánica
- Química de limpieza
- Concentración del agente
- Calidad del agua
- Temperatura

Límites Residuales



- Residuo que debo analizar
- ¿Cuán limpio es limpio? ¿Cuán bajo?
- La selección del procedimiento de limpieza debe ser capaz de obtener los niveles deseables.
- La selección de método analítico podría estar limitado por el criterio de aceptación residual (muy pocos los casos)

Maniobrar con la Variabilidad

- Diseñe los procedimiento de limpieza de forma que se minimice la variabilidad
  - Controle los parámetros de limpieza (TACT)



- Diseñe un proceso de limpieza siempre con “el peor escenario” en mente.

Variabilidad de los Parámetros Críticos de Limpieza

- Retar los extremos de cada parámetro.
- Ejemplo:
  - Especificación es T = 70 ± 5°C en un sistema CIP.
  - Experimente a T = 65°C para demostrar o determinar la robustez del rango de temperatura
- Si “estresa” las variables durante la fase de diseño entonces podría justificar no retar estos rangos en el protocolo de validación.

Estudios en Laboratorio

STERIS
Life Sciences Group

- Primordialmente para seleccionar agente de limpieza, concentración, temperatura y tiempo.
- La mayoría de las compañías se limitan a un estudio de disolución en un “beaker”.
  - Pero esto puede no ser una representación real

Process And Cleaner Evaluation



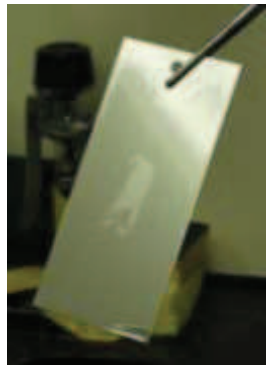
Laminillas de Al se recubren con muestra.



Las condiciones del residuo se emulan tal y como en el proceso actual.



Las laminillas se exponen a distintos parámetros de limpieza.



¿Visualmente limpio?

¿Water break free?

¿Cambio en peso?



Se envía el formulario para evaluación PACE junto a las muestras.



Se genera un reporte resumiendo el estudio y los resultados mas recomendaciones.

El Valor de los Estudios en Laboratorio

- Seleccionar los parámetros de limpiezas y sus respectivas especificaciones
- “Estresar” los parámetros
- Determinar el producto mas difícil de limpiar en una familia “worst-case”
- Comparar enjuagabilidad

Ejemplo de Estudio en Laboratorio

Muestra de cosecha de cultivo de células

- ***Secado al ambiente por 2 horas***

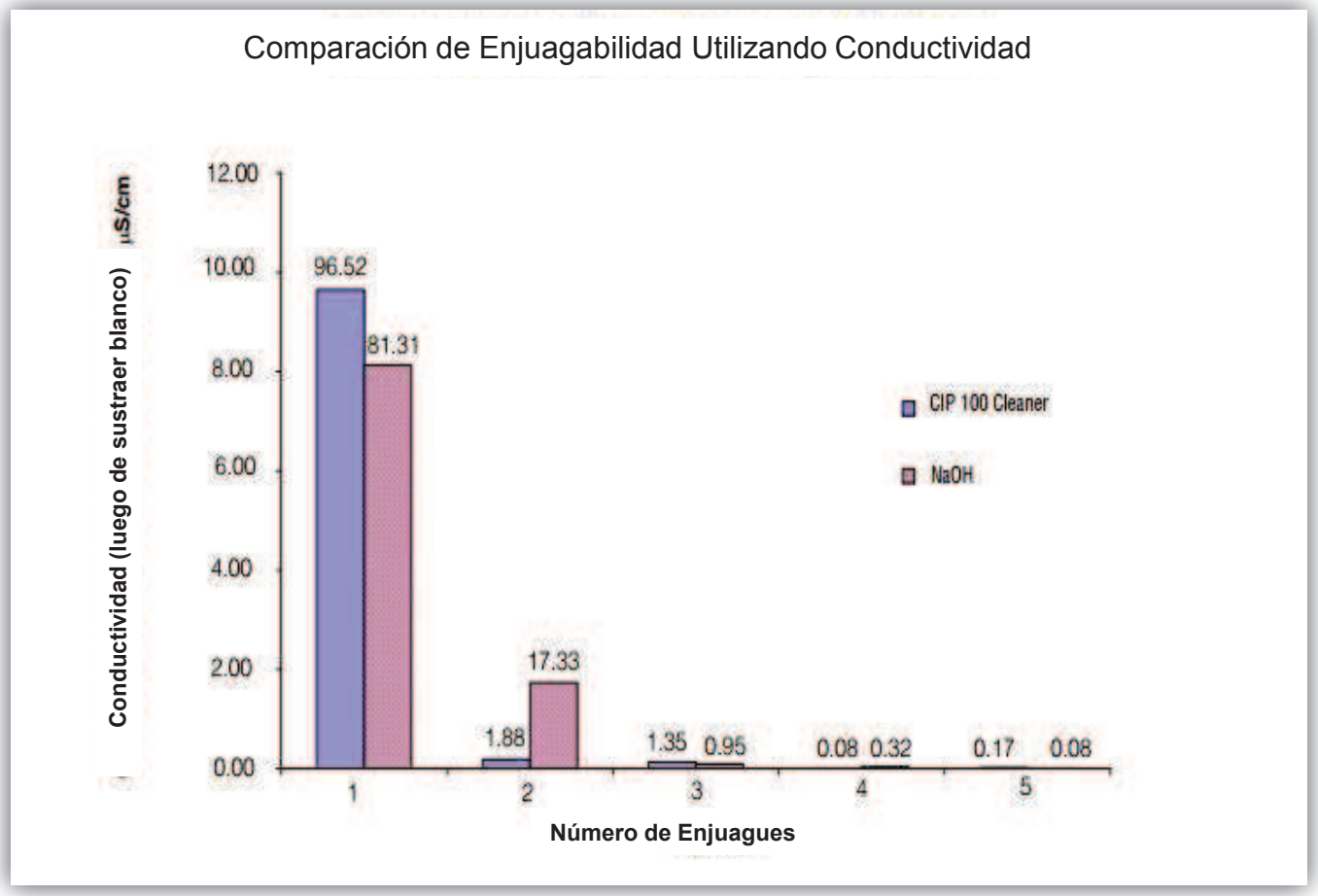
Inmersión Agitada:

LIMPIADOR	CONC.	TIEMPO/ TEMPERATURA	OBSERVACION VISUAL	"WATER BREAK-FREE"
CIP 100	**1 oz/gal**	**10 min / 40 °C**	**Visualmente limpio**	**SI**
CIP 100	1 oz/gal	10 min / 80 °C	Visualmente limpio	SI
Prueba de Comparación: 1) NaOH seguido de, 2) H_3PO_4	2.5 g/l 14.7 g/l	60 min / 80 °C	Leve residuo	NO

Ejemplo de Estudio en Laboratorio

STERIS
Life Sciences Group

Comparar la Enjuagabilidad



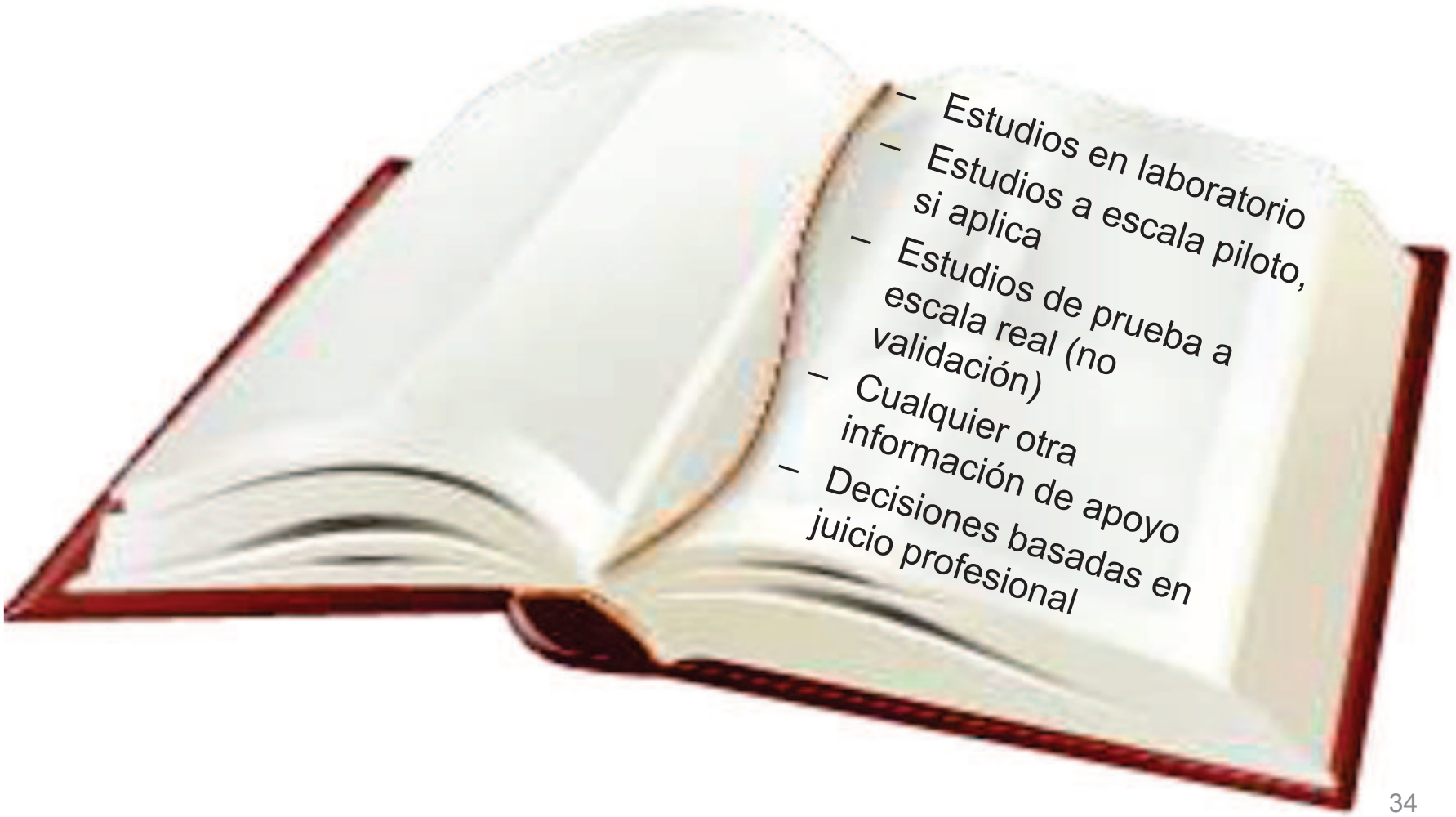
Escalar a Nivel Piloto

- Confirmar (o modificar) los parámetros en una evaluación en planta piloto para:
  - Confirmar los resultados
  - Confirmar u optimizar los parámetros críticos
  - Confirmar que el diseño del equipo es adecuado
  - Determinar las condiciones de enjuague
  - Identificar puntos difíciles de limpiar
  - Confirmar resultados con métodos analíticos

Corridas a Escala Real

- A partir de las pruebas de laboratorio y/o planta piloto, entonces:
  - 1. realice un corrida confirmatoria antes de comenzar su validación, o…
  - 2. proceda directamente con la validación

Documentación de Fase de Diseño



Diseño del Equipo

Deben estar diseñados de manera que faciliten la limpieza:

- Soldaduras permanentes son preferidas
- Diseño sanitario
- Superficies libre de imperfecciones
- Flujos de recirculación adecuados (turbulentos)
- Cobertura de dispositivos rociadores (prueba de Riboflavina)
- Orientación de puntos muertos



Para mas información

Rivera, E. (artículo de web):

- **Basic Equipment Design Concepts to Enable Cleaning in Place Parts I and II** (Pharmaceutical Technology).

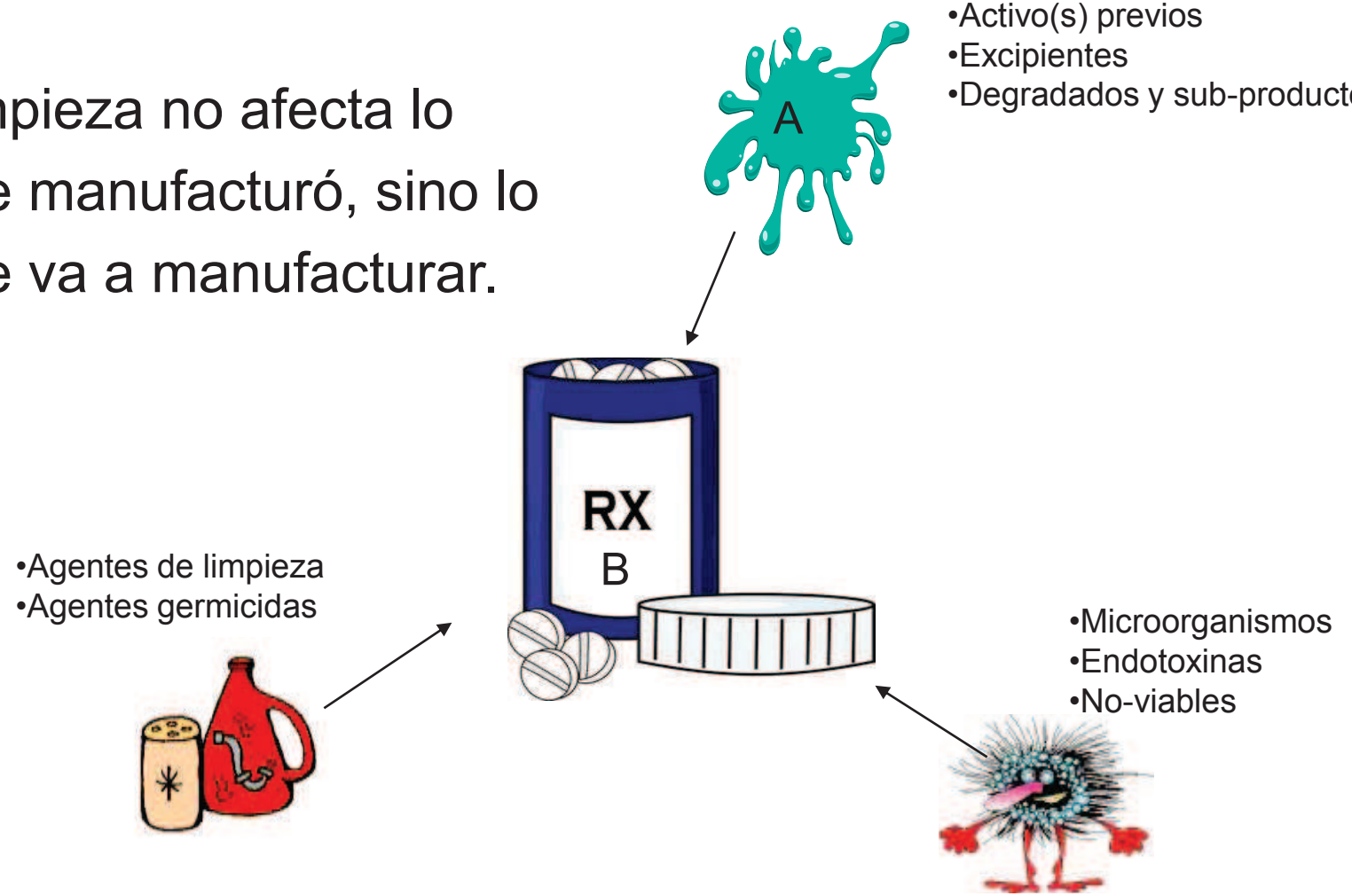
http://pharmtech.findpharma.com/pharmtech/search/solrSearchResults.jsp?query=Elizabeth+Rivera

Alcance

- Por qué se validan los procedimientos de limpieza y en qué consiste esta validación
- Cómo desarrollar un procedimiento de limpieza eficaz para los residuos en las superficies de contacto de producto
- Qué criterio de aceptación debe establecer para validar la limpieza
- Cuales métodos analíticos y formas de muestreo son adecuados
- Qué estrategias debe tener en cuenta para asegurar la robustez de una validación

Posible Residuos de Interés

La limpieza no afecta lo que se manufacturó, sino lo que se va a manufacturar.



¿Cuán limpio es limpio?

- Human Drug CGMP Notes, 9:2, 2Q 2001
  - "Should equipment be as clean as the best possible method of residue detection or quantification?"
  - Answer: "No,…absolute cleanliness is neither valuable nor feasible…. It should be as clean as can reasonably be achieved, to a residue limit that is medically safe and that causes no product quality concerns…."

Niveles Aceptables

- Se basa en los posible efectos del residuo A en el siguiente producto B
- Posibles efectos:
  - farmacología de activo A
  - dosis del producto B
  - seguridad/toxicidad
  - estabilidad
- Se puede utilizar un factor de seguridad

Determinación de Niveles Aceptables

- Para producto terminado
- Fourmen y Mullen:
  - Escoger el más estricto entre el cálculo de dosis y *10 ppm* (en el siguiente producto B)

    más
  - Visualmente limpio

Determinación de Niveles Aceptables

- Guía PIC/S:
- Escoger el más estricto entre:
  - el cálculo de dosis (en el siguiente producto B)
  - 10 ppm en el próximo producto
  - Visualmente limpio

Cuidado con el Término "límite"



Algunos Límites

- Cantidad diaria permitida (mg o µg) – L0
- Concentración en siguiente producto B (µg/g) – L1
- Cantidad máxima transferida en el tren de manufactura “MAC” (kg) – L2
- Cantidad por superficie de área (µg/cm^2) – L3
- Cantidad en el hisopo (µg) – L4a
- Cantidad por muestra de hisopo (µg/g) – L4b
- Concentración en muestra de enjuague (µg/mL) –L4c

Cantidad Diaria Permitida – L0

- Tradicionalmente se basa en cálculo de dosis de activo A
  - ✓ 0.001 de la dosis mínima de activo (Fourmen & Mullen)
  - ✓ Excepción activos altamente peligrosos como alergénicos, mutagénicos, citotóxicos, etc.

- O una evaluación de toxicidad como:
  - ✓Acceptable Daily Intake (ADI),
  - ✓Acceptable Daily Exposure (ADE), por ISPE RiskMaPP
  - ✓Safe Daily Intake (SDI)

Concentración en el Siguiente Producto – L1

– $\dfrac{L0}{\text{dosis máxima del Producto B}}$

ó

– 10 ppm

¡Cual sea menor!

Ejemplo de cálculo

- Producto A: tiene 5 mg de activo por tableta, 2 tabletas por dosis, mínimo 2 dosis por día = **L0**
- Producto B: pesa 2,000 mg cada tableta, 1 tableta por dosis, máximo 4 dosis por día
- Concentración que nos provee la concentración permitida de Activo A en el siguiente Producto B es:

$$\frac{5 \times 2 \times 2}{2000 \times 1 \times 4} \times 10^6 = \textbf{2,500 } \mu\textbf{g/g}$$

Ejemplo (cont.)

- 0.001 de esa concentración es 2.5 µg/g
- Compare con el valor de 10 ppm
- Utilice el menor

L1 = 2.5 ppm

Cantidad Máxima Transferida (en el Tren de Manufactura) – L2

- Maximum allowable carryover (MAC)
- Multiplique L1 por el tamaño del lote más pequeño de Producto B
- Ejemplo
  - Concentración límite de activo A en el producto B es 2.5 μg/g
  - Tamaño de lote mas pequeño de B es 200 kg

2.5 μg/g X 200 kg = 500,000 μg = 500 mg = **L2**

Límite por Superficie de Área – L3

- Dividir cantidad máxima en el tren de manufactura por el área de superficie compartida
- Ejemplo:
  - L2 = 500,000 µg
  - Área compartida = 200,000 cm^2
  - Límite por superficie de área es

    L3 = 500,000 µg / 200,000 cm^2 = 2.5 µg/cm^2
- Asumiendo una distribución uniforme

Límite por hisopo – L4

- Se calcula como:

$$\frac{\text{L3 x área muestreada}}{\text{cantidad de disolvente}}$$

- Ejemplo:
  - Área muestreada es 25 cm^2
  - Límite por hisopo:

2.5 $\mu g/cm^2$ X 25 cm^2 = 62.5 μg de Activo A= **L4a**

  - Si se disuelve in 20 g de disolvente:

62.5 μg / 20 g = 3.1 $\mu g/g$ = **L4b**

Ecuación Genérica para L4b

$$\frac{(0.001)(\text{min. dosis Activo A})\ (\text{T.L.})\ (\text{A.M.})}{(\text{max. dósis Producto B})(\text{A.S.C.})(\text{C.S.D.})}$$

Para muestra de *hisopo*:

T.L. = tamaño mínimo de lote Prod.B

A.M. = área muestreada

A.S.C. = área de superficie compartida

C.S.D. = cantidad solvente para disolución



(µg/g o µg/mL = ppm)

Límite Muestra de Enjuague- L4c

- Los cálculos de L1, L2, & L3 son los mismos
- El “área muestreada” y la “cantidad de solvente para disolución” hay que redefinirlos

$$\frac{(0.001)(\text{min. dosis Activo A})\ (\text{T.L.})\ (\text{A.M.})}{(\text{max. dosis Producto B})(\text{A.S.C.})(\text{C.S.D.})}$$

- Para muestra de enjuague A.M. = A.S.C.

Entonces…

$$\frac{(0.001)(\text{min. dosis Activo A})\ (\text{T.L.})}{(\text{max. dosis Producto B})(\text{C.S.F.})} = \textbf{L4c}$$

Para muestra de *enjuague*:
T.L. = tamaño mínimo de lote Producto B
C.S.F. = cantidad total solvente en el enjuague final

(µg/g o µg/mL = ppm)

Productos Altamente Peligrosos

- Otros efectos no terapéuticos
  - Citotóxico
  - Alergeno
  - Mutagénico
- Emplear cálculo por toxicidad según RiskMapp
- Lo ideal es límite “no detectable” por el mejor método analítico posible.
- O emplear equipo dedicado

L0 para Productos Altamente Peligrosos

- Se basan en NOAEL (No Observed *Adverse* Effect Level) para ese efecto en particular
  - Ej: si el efecto es genotoxicidad entonces el nivel mas alto al cual no se observa efecto es NOAEL
- NOAEL no implica un nivel seguro
  - Datos son limitados utilizando modelo animal
- Aplicar factores de seguridad según recomiende un experto toxicólogo

Ecuación

- $L0 = ADE = \dfrac{NOAEL \times BW}{UF_C \times MF \times PK}$

Donde:

BW = peso promedio del paciente

UF_C = Factor de Incertidumbre Compuesta

MF =Factor de modificación

PK = Ajustes farmacocinéticos

Límites para Agente de Limpieza

- “no hay dosis”
- ADI se estima basado en información de toxicidad usualmente la dosis letal 50, LD_{50}
- L2 en adelante es lo mismo que ejemplo inicial

$$ADI = \frac{LD_{50} \text{ X peso humano promedio}}{\text{(factor de seguridad)}} = L0$$

$$L1\ (ppm) = \frac{\text{ADI X Factor de Conversión}}{\text{dosis max del producto B}}$$

Ejemplo

- CIP 100® tiene LD_{50} ruta oral de 860 mg/kg
- Dosis máxima de producto B de 15 gramos

(o 15,000 mg) por día, por 60 kg persona

- Factor de seguridad de 100,000

$$ADI = \frac{860 \times 60}{100{,}000} = 0.52 \text{ mg} = L0$$

$$L1 = \frac{0.52 \times 10^6}{15{,}000} = \textbf{35 ppm}$$

Referencias para Factores de Seguridad

D L Conine, B D Naumann, and L H Hecker, Setting Health-Based Residue Limits for Contaminants in Pharmaceuticals and Medical Devices, *Quality Assurance: Good Practice, Regulation, and Law*, Vol. 1, No. 3, pp. 171-180 (1992).

H J Kramer, W A van den Ham, W Slob, and M N Pieters, Conversion Factors Estimating Indicative Chronic No-Observed-Adverse-Effect Levels from Short-Term Toxicity Data, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, vol. 23, pp 249-255 (1996).

D.B. Layton, B J Mallon, D H Rosenblatt and M J Small, Deriving Allowable Daily Intakes for Systemic Toxicants Lacking Chronic Toxicity Data, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, Vol. 7, pp. 96-112 (1987).

Equipo Dedicado

- La preocupación es:
  - Microorganismos/endotoxinas
  - Especies de degradación
  - Agente de limpieza
- Integridad del lote:
  - 0.001 de la dosis de activo de lote final en la dosis del siguiente lote
  - o asumir 10 ppm máximo en el próximo lote

Limites Microbiológicos

- Varios atributos de limpieza son hostiles:
  - Altas temperaturas
  - pH extremos
  - Surfactantes
  - Remoción de residuo químico (nutrientes)
  - Secado



- En la mayoría de los casos, una limpieza eficaz resulta en <1CFU/cm^2 (<25 CFU por plato).

Ejemplo de Carta de Advertencia (Warning Letters)

2002, Producto Terminado, Pomona, CA:

Observación #9) No se han establecidos procedimientos escritos para la limpieza y mantenimiento de equipos y utensilios… [21 CFR § 211.67(b)]

Específicamente el “Protocolo de validación de limpieza para el equipo XYZ..”, **es deficiente al no considerar la contaminación microbiana en las superficies de contacto de producto.** En adición, el protocolo falló en identificar y requerir el muestreo de los puntos difíciles de limpiar (ej…xyz…)…

Puntos a considerar para límites microbianos

STERIS
Life Sciences Group

- siguiente producto y ruta de administración
- tipo de microorganismo
- procesamiento del siguiente producto
- preservantes en el siguiente producto
- niveles se basan en prácticas, datos base, o estándares de la industria (USP <1111>)
- niveles de endotoxinas, si aplica (Ej: inyectables y aparatos médicos)

Límites de Endotoxinas

- Típicamente aplica solo para parenterales, productos inhalables, y ciertos aparatos médicos.
- Límite se establece según los estándares de la industria o de las especificaciones para WFI (0.25 E.U./ml).
- Difícil de medir en las superficies.

Alcance

- Por qué se validan los procedimientos de limpieza y en qué consiste esta validación
- Cómo desarrollar un procedimiento de limpieza eficaz para los residuos en las superficies de contacto de producto
- Qué criterio de aceptación debe establecer para validar la limpieza
- Cuales métodos analíticos y formas de muestreo son adecuados
- Qué estrategias debe tener en cuenta para asegurar la robustez de una validación

La Selección del Método Analítico Depende…

- ¿Qué especie (s) se quiere (n) evaluar?
- ¿Cuales son las características del residuo?
- ¿Cómo se va a muestrear?
- ¿Cuál es el límite residual?
- ¿Es el método validable?

Residuos de Medicamentos

- Activo farmacéutico:
  - Si deben ser cuantificados.
  - Preferiblemente un ensayo específico y probado a nivel de trazas.
  - Si la molécula se degrada
- Excipientes o reactivos:
  - Generalmente no (a menos que presenten un problema).
  - Establecer justificación.

Agentes Limpiadores y Germicidas

- Si deben ser cuantificados.
- Agentes diseñados para la industria por BPM (t.c.c. GMP)
  - Integridad de la formulación
  - Rastreabilidad y consistencia lote a lote
  - Información de toxicidad
  - Componentes fácilmente enjuagables
  - Garantía de suplido
  - Disponibilidad de métodos analíticos
  - Asistencia técnica
  - Entre otros

Agentes Limpiadores y Germicidas

- Múltiples componentes.
  - ¿Cuál escoger?
  - En teoría, todos los componentes deben enjuagar a la misma razón*.
- Dos planteamientos analíticos:
  - Medir una especie individual representativa de la formulación.
  - …o medir una propiedad no-especifica (ej. TOC)

*Kaiser, H., et. al. “Measurement of Organic and Inorganic Residues Recovered from Surfaces”. JVT. Vol 6. No 1. Nov 1999.

Métodos Analíticos Específicos



Cortesía de Nikon

- Proveen una cantidad exacta de un compuesto de interés en presencia de interferencia anticipada.



Cortesía de Agilent

Métodos Analíticos No-Específicos



Cortesía de Labshops





Cortesía de Shimadzu

- Se basan en una propiedad general.
  - No proveen una cuantificación exacta de un compuesto particular.
- Siguen siendo útiles para confirmar si un residuo está en o bajo el límite de aceptación.

Métodos Analíticos No-Específicos

- Estrategia para uso de métodos no-específicos:
  - Medir la propiedad no-específica
  - Calcular asumiendo que toda la propiedad se debe al residuo de interés
  - Comparar con el límite de aceptación
- Ejemplo:
  - TOC de una muestra de hisopo = 1.2 ppm
  - %C en CIP 100 es = 3.35%
  - Cantidad de CIP 100 en muestra = 35.8 ppm
  - Compare con el límite de aceptación

Métodos de Muestreo

"There are two general types of sampling that have been found acceptable. The most desirable is the direct method of sampling the surface of the equipment. **Another** method is the use of rinse solutions." **FDA Cleaning Validation Guide**.



Cortesía de Texwipe

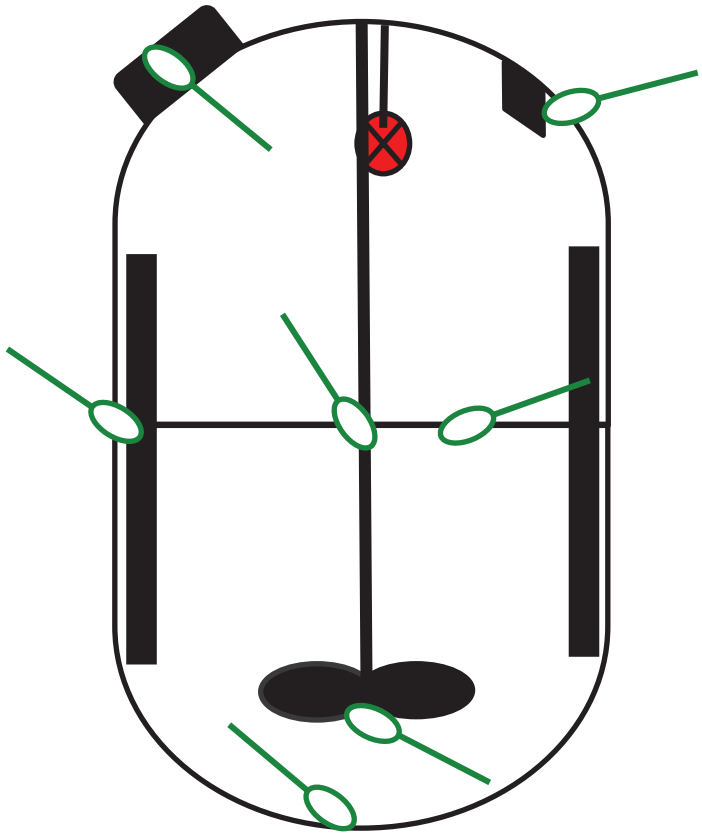


Cortesía de EP Scientific Products

Hisopos

- Ventajas:
  - Permite enfocarse en la ubicaciones consideradas como “peor caso”.
  - Es una forma mecánica de extracción.
- Desventajas:
  - El material del hisopo debe liberar el analito.
  - El hisopo debe manejarse con cuidado.
  - Puede haber interferencias con el material del hisopo.
  - Es un proceso manual.
  - Difícil acceso a ciertas ubicaciones.

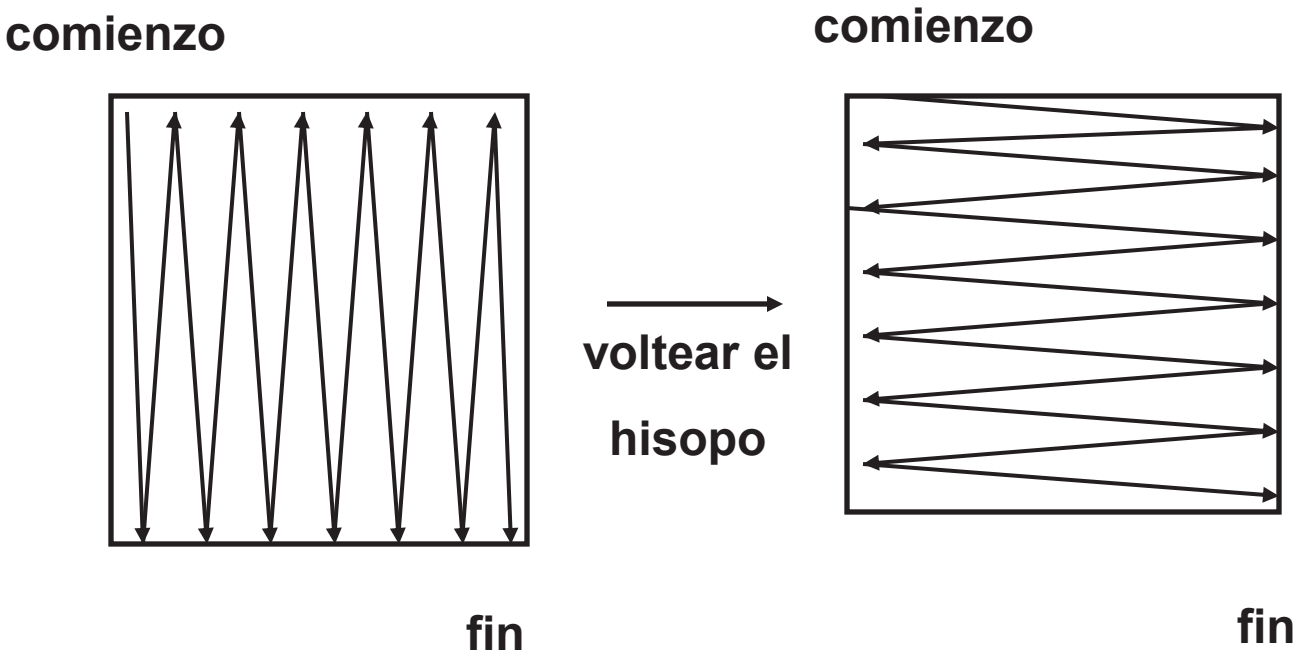
Ejemplo



Procedimiento para Hisopado

- Se debe especificar:
  - Proveedor y número de artículo.
  - Área de superficie a muestrearse (típicamente 25 ó 100 cm^2)
  - ¿Seco o húmedo? De ser húmedo, ¿cuál solución?
  - Plantilla, si aplica.
  - Cantidad de hisopos por lugar de muestreo.
  - Patrón de muestreo.
- Personal previamente entrenado y calificado.

Patrones de Hisopado



Muestreo por Enjuague

- Procedimiento:
  - Distribuir una cantidad fija de solvente contactando todas las superficies.
  - Contener el volumen y tomar una muestra para análisis.
- Solvente puede ser agua, agua con pH ajustado, o un solvente orgánico.
- Residuo debe ser soluble en el solvente.

Muestreo por Enjuague

- Ventajas:
  - Acceso a lugares inaccesibles al personal
  - Ofrece una idea general
- Desventajas:
  - Establecer límites aceptables acorde a una correlación con el siguiente producto a manufacturarse.
  - No se puede realizar en todo tipo de equipo.

Blancos y Controles

STERIS
Life Sciences Group

- Definir el uso de estos términos:
  - Blancos = una muestra cuya respuesta se sustrae de la muestra experimental para obtener el resultado neto.
  - Control = una muestra cuya respuesta se utiliza para medir el rendimiento del sistema.

Validación de Métodos Analíticos

"Analytical methods should be validated before the cleaning validation study is carried out". **PIC/S PI 006-3**.

- Proceso de demostrar que un procedimiento analítico es adecuado para el uso previsto.
- Requisitos a cumplir depende del tipo y uso que se le da al método.
- Las guías más conocidas se enfocan en medicamentos no en residuos de limpieza… pero…

Guía para la Industria: Procedimientos Analíticos y Validación de Métodos (ICH Q2)

Prueba / Característica	ID	Impureza Cuant.	Impureza Límite	Ensayo	Otros Específicos
Exactitud	-	+	-	+	+[4]
Repetitividad	-	+	-	+	+[4]
Precisión Intermedia	-	+[1]	-	+[1]	+[4]
Especificidad	+[2]	+	+	+[5]	+[4]
Límite de Detección	-	-[3]	+	-	-
Limite de Cuantificación	-	+	-	-	-
Linearidad	-	+	-	+	-
Rango/Alcance	-	+	-	+	-
Robustez	-	+	-[3]	+	+[4]

Validación de Métodos Analíticos

Medición de Residuales (“impurezas”):

- Límite de cuantificación – cantidad mínima cuantificable con exactitud y precisión
- Límite de detección – cantidad mínima detectable pero no necesariamente cuantificable
- Linearidad – relación de proporcionalidad con la concentración
- Rango/alcance – intervalo de aplicabilidad

¿Cuál Sería un Rango Apropiado?

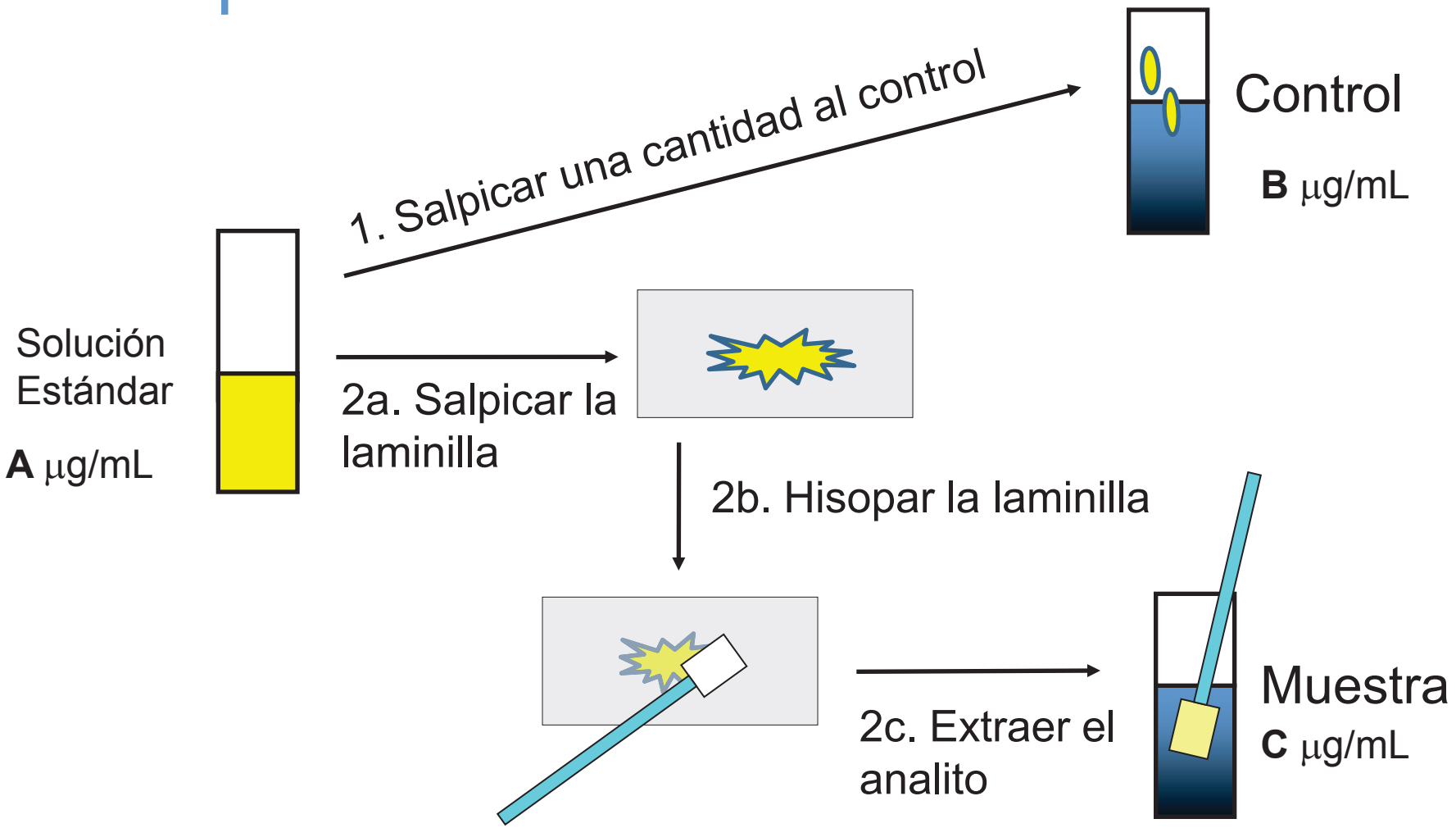
- Límite residual es el valor máximo.
- Rango linear basado en los valores esperados en la muestras analíticas.
- ICH Q2B recomienda hasta 120% del nivel reportable para impurezas.
  - Para validación de limpiezas debería ser mayor, hasta un 200% o más del límite residual.
  - Permite el monitoreo del residuo.

Estudios de Recobro por Hisopado

- Para Hisopos:
  - Salpicar en una laminilla una cantidad conocida de analito y dejar secar.
  - Ejecutar el procedimiento de hisopado.
  - Disolver el analito en una solución apropiada y analizar la muestra.
  - Comparar el valor analítico con el valor teórico. Calcular el % de Recobro.

$$\frac{[(\text{TOC Analítico, ppm}) - (\text{TOC Blanco, ppm})]}{[(\text{TOC Teórico, ppm})]} \times 100 = \% \text{ Recobro}$$

Esquema de Recobro por Hisopado



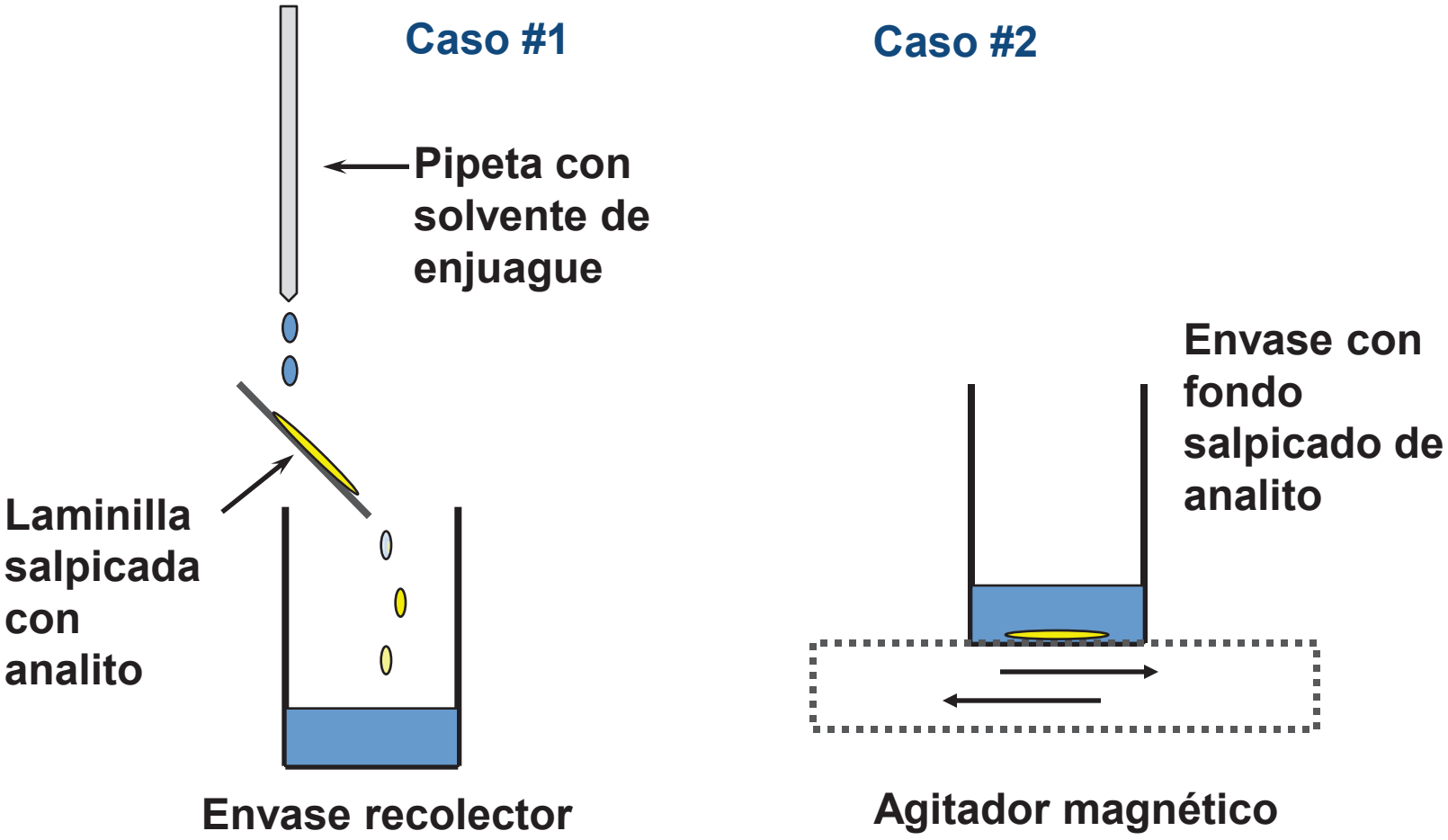
Asuntos Importantes del Recobro

- Es una expectativa evaluar todos los materiales de construcción en contacto con el producto.
- Considere diferencias significativas en el terminado de una superficie.
- Un recobro $\geq$ 50% es generalmente aceptable.
  - ✓ < 50% necesita justificación.

Recobro por Enjuague

- Mas difícil de simular en un laboratorio.
- Condiciones del enjuague:
  - Calidad del solvente
  - Temperatura
  - Agitación y/o flujo
  - Razón de volumen por área de superficie
  - Tiempo
- Escoja las condiciones mas conservativas.
- Típicamente no se realiza

Esquema de Recobro por Enjuague



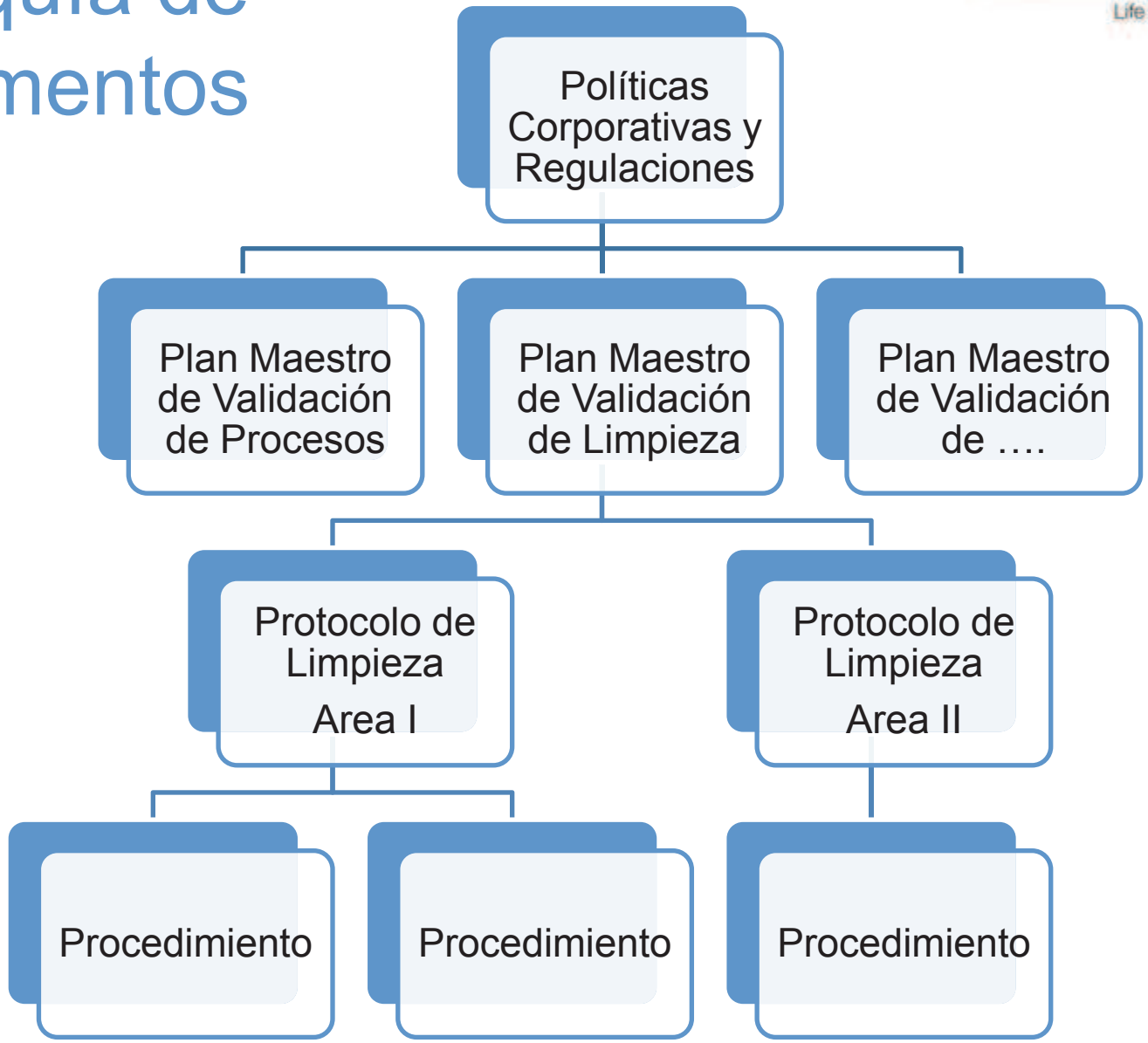
Análisis Microbiano

- Métodos convencionales: hisopos, platos de contacto, filtración
- Enfoque puede ser bacteria aeróbica como hongos y levaduras.
- Método USP generalmente aceptable.
- No requiere estudio de recobro en superficies.

Alcance

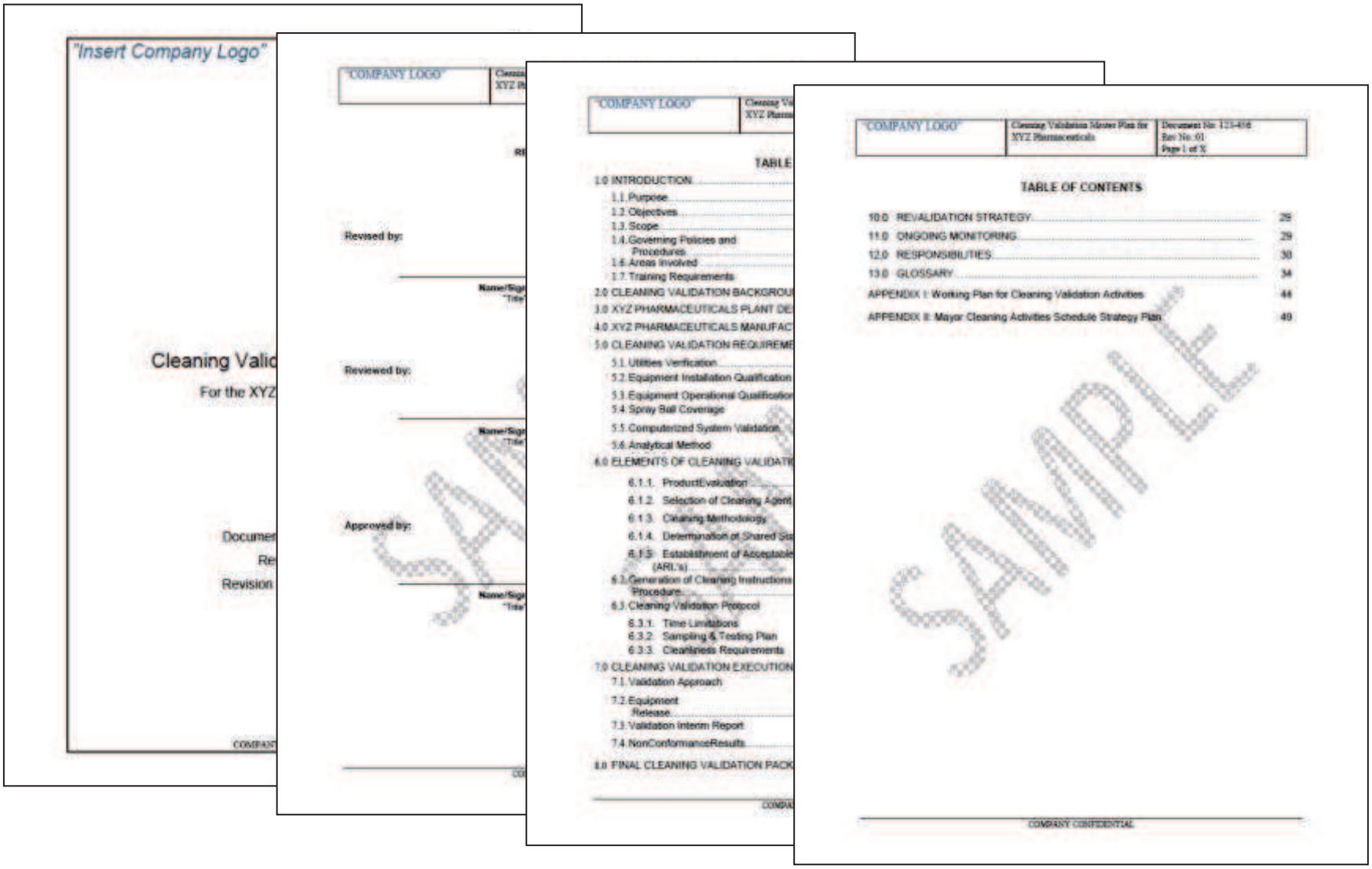
- Por qué se validan los procedimientos de limpieza y en qué consiste esta validación
- Cómo desarrollar un procedimiento de limpieza eficaz para los residuos en las superficies de contacto de producto
- Qué criterio de aceptación debe establecer para validar la limpieza
- Cuales métodos analíticos y formas de muestreo son adecuados
- Qué estrategias debe tener en cuenta para asegurar la robustez de una validación

Jerarquía de Documentos



Plan Maestro

STERIS
Life Sciences Group



Control en Curso

- Evaluar con regularidad
- Incluye revisar –
  - Control de cambios
  - Datos de monitoreo rutinario/periódico
  - Discrepancias
  - Acciones correctivas y preventivas
  - Mantenimiento
  - Records de calidad
  - Records de entrenamiento

Protocolos de Validación

- Alcance/objetivos
- Responsabilidades
- Equipamiento
- Métodos de Limpieza
- Muestreo
- Método analítico
- Criterio de aceptación
- Documentación pertinente
- Diagramas
- Discrepancias
- Resumen

Reporte de Validación

- Incluya reportes interinos por corrida
- Compare resultados vs. criterio de aceptación
- Repase los parámetros de control mas investigue y documente cualquier discrepancia
- Conclusiones

Tiempo de Retención Sucio

- DHT = ‘dirty hold time’
- El tiempo máximo debe estar estipulado en el procedimiento
  - Mas difícil de limpiar con el tiempo
  - límite de tiempo razonable
  - retarse en el protocolo de validación



Tiempo de Retención Limpio



- CHT = ‘Clean Hold Time’
- Base Regulatoria
- Evidencie de que las condiciones de almacenaje del equipamiento luego de lavarse no inducen la proliferación microbiana.

Variabilidad Esperada

- Para limpiezas manuales rete utilizando distintos operadores
  - Distintos turnos
  - Distintos niveles de experiencia
  - Recalifique con mas frecuencia (ej. cada 6 meses)
- En limpiezas automáticas rete distintos ‘skids’ o lavadoras, de ser el caso.

Agrupamiento por Producto

- Seleccionar el mas difícil de limpiar para cubrir todos los demás que son mas fáciles de limpiar.
- Condiciones para agrupamiento:
  - Mismo tipo
  - Manufacturados en el mismo tren
  - Se limpian con el mismo procedimiento

Agrupamiento por Producto

- Representante: el mas difícil de limpiar
- La selección se basa en:
  - Historial
  - Datos de solubilidad ???
  - Estudios de laboratorio/planta piloto

Agrupamiento por Producto

Producto	Activo	Límite
A	M	25
B	N	15
C	O	30
D	P	10

Si el producto A es el mas difícil de limpiar, entonces valide para el Producto **A** a un límite de 10 unidades de Activo **M**.

Agrupamiento por Equipo

- Deben ser del mismo tipo
  - No debe agrupar un “ribbon blender” y un “V-blender”
- Por lo general envuelve equipos idénticos:
  - Por ejemplo diferentes tamaños
    - Tanques de 300L, 500L y 1000L

Preguntas

Aseguramiento de Calidad

Producción y Facilidades



Laboratorio de Calidad

Validaciones

STERIS
Life Sciences Group

www.sterislifesciences.com

www.eurolabsa.com.ar

Eduardo Frydman
EUROLAB S.A.
Paraguay 2452 CABA
Argentina (C1121ABN)
eduardof@eurolabsa.com.ar
Tel 4966 -1818
Movil 15 3196 0757
Skype eduardofrydman

María Pilar Mirmina
EUROLAB S.A.
Paraguay 2452 5ºP. of."B"
C.A.B.A. (C1121ABN)
Te: 54-11-4966-1818
mariam@eurolabsa.com.ar