



Buenas prácticas para un programa de limpieza efectivo

Encarna García Montoya

Profesora Titular del departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica y Fisicoquímica. Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación de la Universidad de Barcelona. Directora de los Posgrados de la UB: Aplicación práctica de la estadística a los procesos de la industria farmacéutica y afines, Aplicación de la calidad farmacéutica: GLP-GMP, ISO y validaciones en la industria farmacéutica y Experto en Productos Sanitarios

Vocal de Universidades de AEFI, Sección Catalana

Este artículo es un resumen de los contenidos del curso “Buenas prácticas para un programa de limpieza efectivo” organizado en enero 2021 por AEFI.


PALABRAS CLAVE: Validación de limpieza, Buenas Prácticas


This article is a summary of the contents of the course "Good practices for an effective cleaning program" organized in January 2021 by AEFI.

KEYWORDS: Cleaning Validation, Good Practices

INTRODUCCIÓN

El objetivo de la validación de la limpieza es asegurar que los procesos de limpieza utilizados sean capaces de eliminar contaminantes (de un producto anterior, de impurezas y/o productos de degradación, de detergentes y/o agentes de limpieza hasta unos límites predeterminados), con el fin de minimizar la contaminación cruzada entre los medicamentos fabricados con el mismo equipo. No obstante, la evolución de las validaciones de limpieza es especialmente interesante por cuanto, en pocos años, ha cambiado la reglamentación (Figura 1), los protocolos generales de validación, los criterios de aceptación (límites de residuos) y las técnicas analíticas para determinar los residuos. Evidentemente los fabricantes deben asegurarse de que su limpieza sea eficaz y adecuada y que su validación de limpieza proporcione evidencia científica de que los productos identificados pueden fabricarse en instalaciones compartidas.

Por otra parte, si se revisan las observaciones compiladas por años de la FDA ~~analizadas por Barbara Unger~~ (Figura 2) vemos que es un tema que recoge muchas no conformidades, y que es algo recurrente año tras año, como puede observarse en la Figura 2 donde aparece el "top-15"  no conformidades de la FDA.

Como última novedad, vale la pena consultar en la red los artículos de Andrew Walsh en Pharmaceutical on line, sobre las Notas Técnicas de ASTM del 2018 y 2020, que proponen un planteamiento diferente para validar la limpieza, basado en el análisis de riesgos aplicados a la validación de la limpieza (Figura 3). Recientemente  Walsh ha editado un libro completo: *Cleaning Validation - Science, Risk and Statistics-based Approaches*, donde hace un recorrido muy completo por la temática de la validación de limpieza.

FASES DE LA VALIDACIÓN DE LIMPIEZA.

Mientras el enfoque clásico se centra en la cualificación del proceso a través de 3 ciclos o lotes y una serie de

pruebas de ensayo-error/acierto, el enfoque moderno aplica los conceptos del ciclo de vida y comprende tres fases o etapas: diseño o desarrollo del método de limpieza, cualificación y verificación continua del proceso (Figura 4). La Figura 5 lista la propuesta de puntos a desarrollar en cada fase.

ETAPA 1: DISEÑO Y DESARROLLO DEL MÉTODO DE LIMPIEZA

Revisión o desarrollo del procedimiento de limpieza a utilizar. Al inicio debe existir un procedimiento de limpieza provisional. La revisión de este PNT supone, entre otras cosas, la descripción del montaje y desmontaje de las partes del equipo que lo requieran, descripción detallada del método de limpieza: tiempos, cantidades, útiles a emplear, preparación de detergentes en caso de ser usados, ídem en el caso de desinfectantes, formación necesaria para el personal, etc.

En validación moderna esta fase es la cualificación de diseño que comienza con el análisis de riesgos o gestión de riesgos inicial o preliminar. Para efectuarlo se definen los factores de riesgo relacionados con el equipo a

limpiar, con el proceso de fabricación, con el proceso de limpieza, con el producto o productos a limpiar, con el entorno (locales, instalaciones), con el personal que utiliza o limpia el equipo y con los controles a realizar. Para cada factor se determina el nivel de riesgo (aquí no necesariamente se deben usar los tres factores habituales de probabilidad, detectabilidad o gravedad, sino que podemos escoger los más adecuados y clasificados según nuestro criterio). En la Figura 6 se pueden ver los propuestos por la norma ASTM E3106-18E1. Si el nivel de riesgo de un factor es bajo ya no será necesario tener en cuenta ese factor. Si el RPN es alto se deberá mitigar. Las GMPs europeas en su capítulo 3 sobre locales y equipos y en su capítulo 5 sobre Producción dicen que los factores de riesgo críticos requieren medidas adecuadas de control y, ~~si procede, implantación de sistemas PAT, on-line~~. Evidentemente, si existen factores de riesgo no controlables hay que plantear el uso de instalaciones dedicadas o medidas de confinamiento/ contención.

En esta fase se puede hacer el di-

FIGURA 1. Esquema sobre las normativas y guías que han afectado a la calidad, remarcadas al final las de validación de la limpieza. Para ampliar se recomienda el artículo de A Walsh. FUENTE: <https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/introduction-to-science-and-risk-based-cleaning-validation-using-astm-e-e-0001>

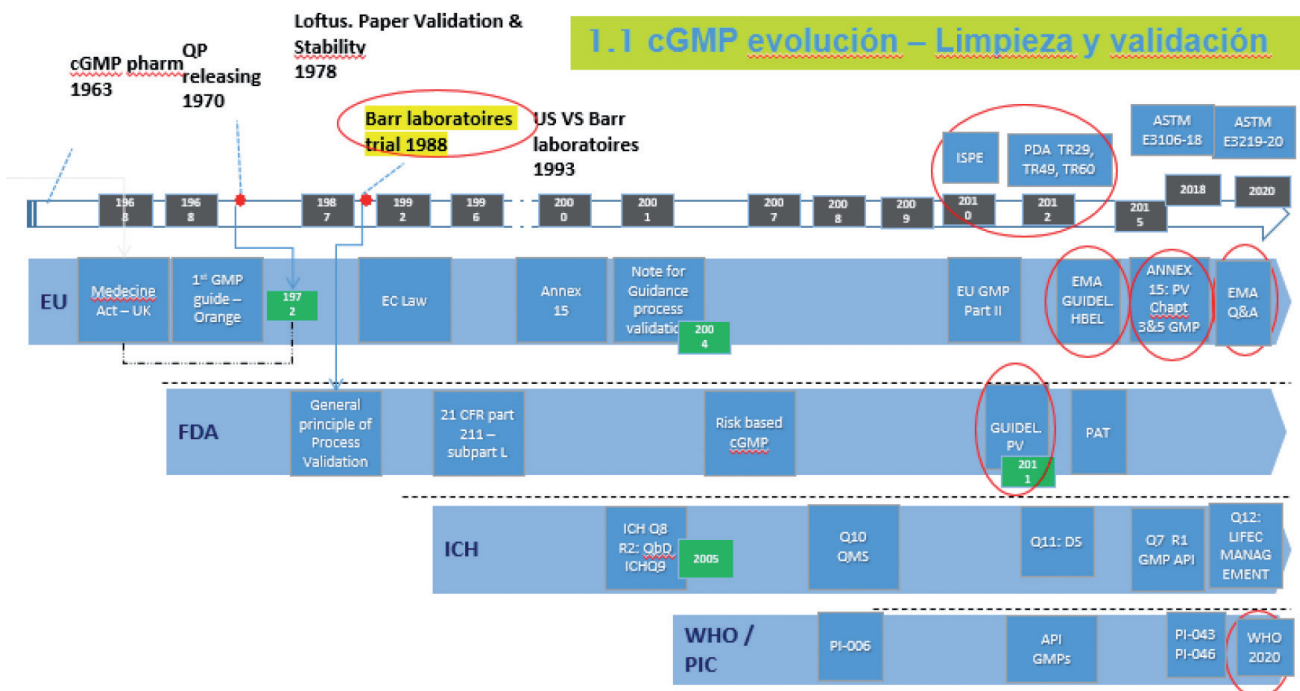


FIGURA 2. Resúmenes sobre observaciones realizadas por la FDA sobre el tema de limpieza. FUENTE. Barbara Unger. 2019 <https://www.bioprocessonline.com/doc/fda-fy-drug-inspection-observations-and-trends-0001>

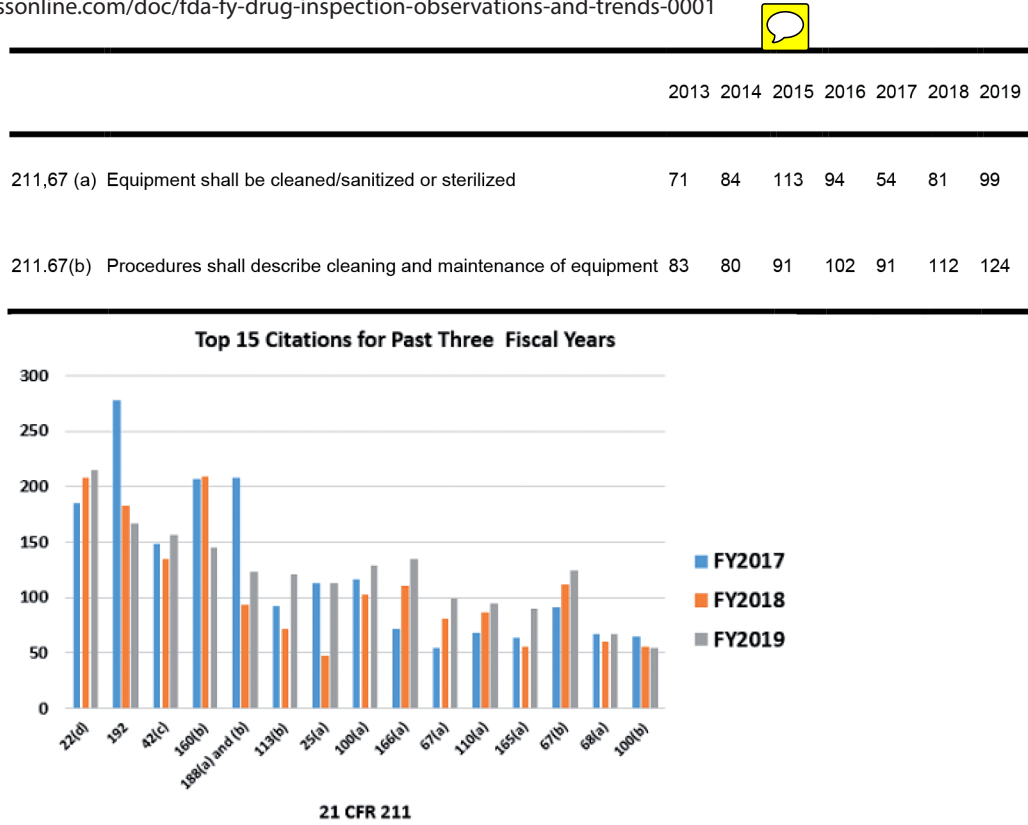
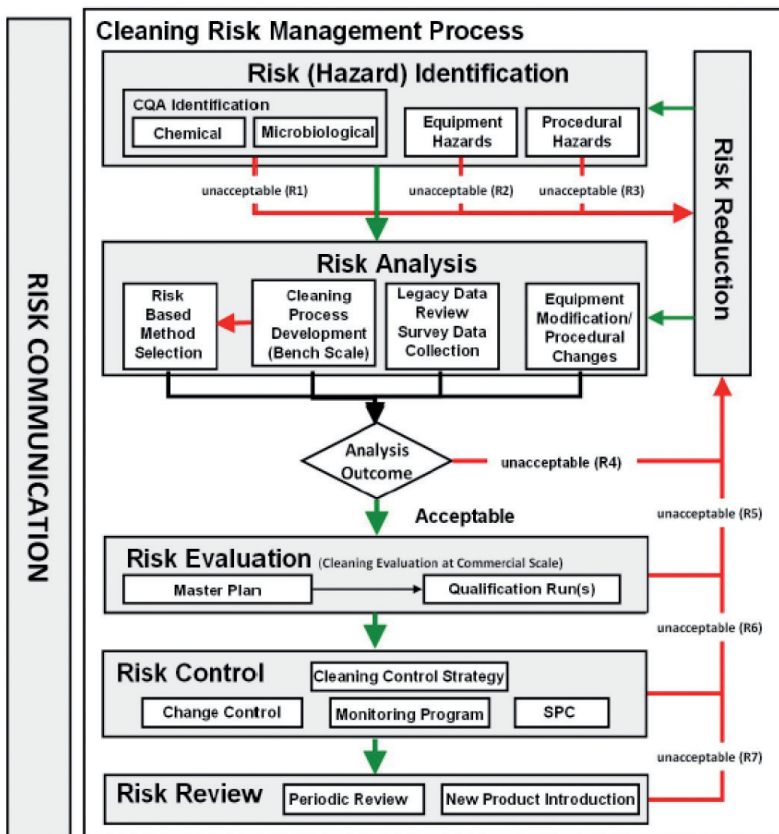


FIGURA 3. ASTM E3106-18e1. Standard Guide for Science-Based and Risk-Based Cleaning Process Development and Validation. FUENTE : <https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/introduction-to-the-astm-e-standard-guide-to-science-based-and-risk-based-cleaning-process-development-and-validation-0001>



seño del método de limpieza que se puede realizar de acuerdo con una metodología Qbd + DOE de diseño de experimentos como recomienda la OMS en su borrador del documento de trabajo de mayo del 2020 (QAS/20.849).

Respecto al estudio cleanability que recomienda la OMS, y que puede ser una de las mayores novedades de la misma, la ASTM E3106 lo define como "la relativa dificultad para limpiar un equipo o producto ". Si bien el concepto de facilidad de limpieza es relativamente nuevo en la industria farmacéutica, se ha utilizado durante muchos años en otras industrias. Los estudios de laboratorio pueden responder a este requisito midiendo la capacidad de limpieza de un producto, sobre un material de construcción de equipo en diversas condiciones utilizando una superficie sustituta del mismo material. Estas superficies sustitutas se denominan normalmente "cupones". En la Figura 7 se muestra un ejemplo de un cupón.

En resumen, las pruebas de limpieza consisten en aplicar productos o compuestos en las superficies de los cupones, registrar el peso del producto o compuesto aplicado y luego exponer los cupones a un proceso de limpieza simulado. Los cupones se pueden probar con productos aplicados "tal cual", o los productos se pueden secar sobre los cupones antes de probarlos para simular las condiciones de la superficie del equipo antes de la limpieza. Se necesitan réplicas de cupones ~~para cada producto si se desea un análisis estadístico~~. El proceso de limpieza simulado se puede realizar en un vaso u otro tipo de sistema modelo. Los cupones se retiran y examinan para determinar cuánto producto se retiró o queda en la superficie y la cuantía del resultado. Al comparar los datos de limpieza obtenidos para diferentes productos, para diferentes agentes de limpieza o para diferentes parámetros o condiciones de limpieza, se pueden establecer las mejores condiciones de limpieza.

Un espacio de diseño para la limpieza de un equipo debe demostrar científicamente todos los ítems experimentales del protocolo de validación. A partir de los CMAs (Critical Material Attributes: propiedades fisicoquímicas de los residuos a eliminar, de los agentes de limpieza agua, detergentes...), de los CPPs (Critical Process Parameters: temperatura, presión, tiempo, velocidad de agitación...) y CQAs (Critical Quality Attributes: especificaciones de pH, conductividad, TOC, límites químicos o microbiológicos aceptables de contaminantes...) se definirán las variables con significación en el proceso de limpieza (ver Figura 8). Cada variable significativa se expresa por una ecuación y es una dimensión del espacio de diseño que queda definido por el conjunto de variables. Dentro del espacio de diseño se localiza la zona óptima de trabajo deseable. ~~El espacio de diseño inicial corresponde a la fase de diseño.~~

FIGURA 4. La validación del proceso puede ser definida como: Validación de procesos = Estudios de laboratorio + Desarrollo + Fabricación de Escalas Comerciales (con valores objetivo + monitoreo continuo). FUENTE: http://www.pharmatechespanol.com.mx/articulo/2118.evaluacion_de_la_limpieza_de_superficies_usando_un_enfoque_basado_en_riesgos?&show=1

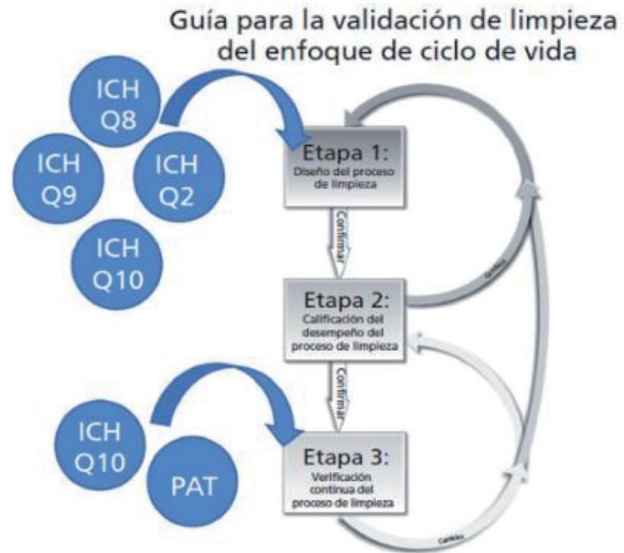


FIGURA 5. Puntos que puede incluir cada ETAPA de la validación de limpieza.

1. VALIDACION FDA: ETAPA 1: DESARROLLO DEL MÉTODO DE LIMPIEZA
 - 1.1. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ELECCIÓN DEL MÉTODO DE LIMPIEZA
 - 1.1.1.EQUIPO
 - 1.1.2.PROCESO
 - 1.1.3. PRODUCTOS A ELIMINAR
 - 1.1.4.AGENTES DE LIMPIEZA
 - 1.1.5.EQUIPOS LIMPIADORES
 - 1.1.6.DISEÑO DEL PROCEDIMIENTO DE LIMPIEZA. CLEANABILITY O CAPACIDAD DEL MÉTODO DE LIMPIEZA
 - 1.2. ESTRATEGIA DE VALIDACIÓN TRADICIONAL: RESIDUO PEOR CASO
 - 1.3. DETERMINACIÓN DEL PARÁMETRO CRÍTICO TACT. ESPACIO DE DISEÑO DEL PROCESO DE LIMPIEZA
 - 1.4. ANÁLISIS DE RIESGOS: PRIORIZACIÓN
 - 1.5. MUESTREO BASADO EN EL RIESGO
 - 1.6. RECUPERACIÓN ANALÍTICA
 - 1.7. CÁLCULO DE LÍMITES
 - 1.7.1.CALCULO PDE
 - 1.8. MÉTODOS ANALÍTICOS
 - 1.9. VALIDACIÓN ANALÍTICA
 - 1.10. MICROBIOLOGÍA
2. VALIDACIÓN: ETAPA 2: CUALIFICACIÓN
 - 2.1. CADUCIDAD DE LA LIMPIEZA
 - 2.2. PROTOCOLO
 - 2.3. CASO PRÁCTICO: CÁLCULO DE LÍMITES
3. VALIDACIÓN: ETAPA 3: VERIFICACIÓN CONTINUA DEL PROCESO
 - 3.1. PAT
 - 3.2. CAPACIDAD DE PROCESO
 - 3.3. MANTENIMIENTO DEL ESTADO DE VALIDACIÓN.

FIGURA 6. Factores que se estudian para hacer el análisis de riesgo según la ASTM E3106-18e1. Fuente: <https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/introduction-to-the-astm-e-standard-guide-to-science-based-and-risk-based-cleaning-process-development-and-validation-0001>

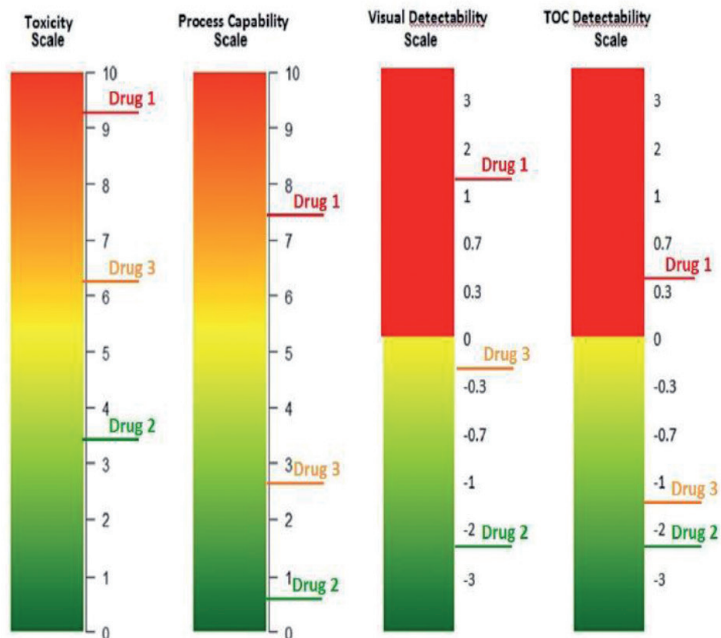
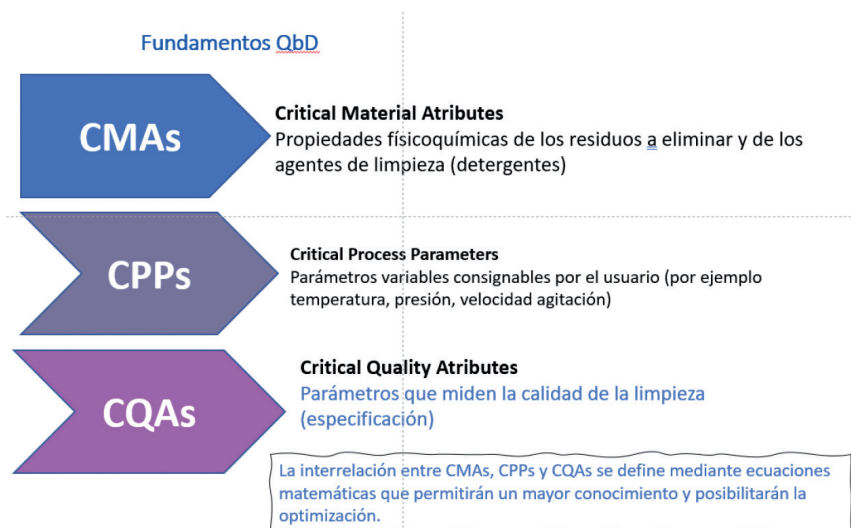


FIGURA 8. Fundamentos del QbD aplicados a la validación de la limpieza. Fuente: M. Romero. Aplicación de la calidad farmacéutica: GLP-GMP, ISO y validaciones en la industria farmacéutica.

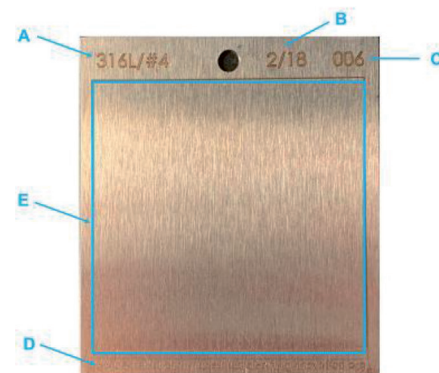


En la fase de cualificación de la validación se buscará la optimización del espacio de diseño y para ello se programarán más ensayos experimentales que consolidarán y definirán los límites del espacio de diseño. Siempre que nos movamos dentro de estos límites, la limpieza del equipo estará

bajo control. Las Figuras 9 y 10 muestran ejemplos prácticos de espacio de diseño aplicados a la validación de la limpieza.

En esta etapa habrá que calcular también el límite de aceptación a partir del PDE y los productos prototipo que representan el peor caso posible

FIGURA 7. Ejemplo de cupón utilizado para estudios de limpieza. El cupón es de acero inoxidable 316L con un acabado (A), (B) la fecha de fabricación, (C) el número del cupón y (D) la identificación del fabricante. El área de prueba (E) está inscrita y en este ejemplo es un área de 5 cm por 5 cm. Este cupón cumple con la norma ASTM G121. FUENTE: <https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/cleaning-process-development-cleanability-testing-and-hardest-to-clean-pharmaceutical-products-0001>



a fabricar (peor contaminante) y el peor contaminado (el posterior).

A tener en cuenta que la cuestión 6 del documento de la EMA de 2018, remarca que para productos existentes, los límites de limpieza usados históricamente deben mantenerse como límites de alerta, para prevenir fuera de límites. Deberíamos hacer algo similar para nuevos productos a introducir en una instalación por primera vez, hasta que tengamos datos de Cpk. De esta manera se usarán métodos estadísticos adecuados para ver si el proceso de limpieza está bajo control o no.

También la idoneidad del método de muestreo (superficie o aguas de aclarado) o de análisis (cálculo del factor recuperación) son etapas cruciales para concretar durante el diseño según el análisis de riesgo para el desarrollo de la validación de la limpieza.

Las etapas que restan como la validación analítica y microbiológica, siguen los mismos criterios generales con los condicionantes de que se haga sobre el valor límite teórico y añá-

dir el estudio de recuperación tanto para superficies como para aguas de lavado.

ETAPA 2: CUALIFICACIÓN DEL MÉTODO DE LIMPIEZA

Definición del Protocolo de Validación. El protocolo de validación explica paso a paso como se debe efectuar la validación de la limpieza y los criterios específicos a seguir. El protocolo de validación de un equipo concreto se regirá por el Plan Maestro de Validaciones de Limpieza, donde se especificará la metodología a seguir: pautas para los análisis de riesgos, cálculos de límites, etc. Este documento requiere una serie de pruebas previas y un trabajo experimental considerable (que se habrá realizado en la fase 1) de los departamentos implicados (Producción, Calidad, Ingeniería y Mantenimiento, etc.) bajo la dirección de los responsables de la validación. Un protocolo estándar podría incluir los apartados siguientes:

- Política de validaciones de limpieza
- Organización, responsabilidades, circuitos de revisión y aprobación
- Esquema general del procedimiento de limpieza a utilizar
- Estudio del peor caso entre los productos que se fabrican en el equipo (solubilidad, dificultad de limpiar, actividad, toxicidad, tamaño de lote...). Elección del prototipo para la validación de la limpieza.
- Criterios de aceptación (límite máximo de residuos): criterio organoléptico, criterio de presencia de cantidades clasificables como trazas, criterio de fracción de dosis terapéutica, criterios toxicológicos.
- Métodos de muestreo a utilizar, para controles físico-químicos y microbiológicos (muestreo de superficies; muestreo de líquidos de aclarado)
- Métodos analíticos a utilizar para controles físico-químicos y microbiológicos. Validación de métodos analíticos.

En la fase de cualificación de la validación se buscará la optimización del espacio de diseño

FIGURA 9. Espacio de diseño calculado para un proceso de limpieza. Detergente: indica % detergente usado y t contacto: tiempo de contacto. Las condiciones óptimas las se pueden concretar en la tabla con los niveles y se ven gráficamente en la gráfica de superficie. Serían las que nos dan menor cantidad de residuo (en la gráfica el extremo izquierdo delantero, que correspondería a poco ("0") tiempo de contacto y poco ("0") detergente). FUENTE: Wafae Rezquellah. Aplicación del análisis de riesgo, seguridad toxicológica y UPLC a la validación de los procesos de limpieza en la industria farmacéutica. http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/98040/1/Wafae%20Rezquellah_THESIS.pdf

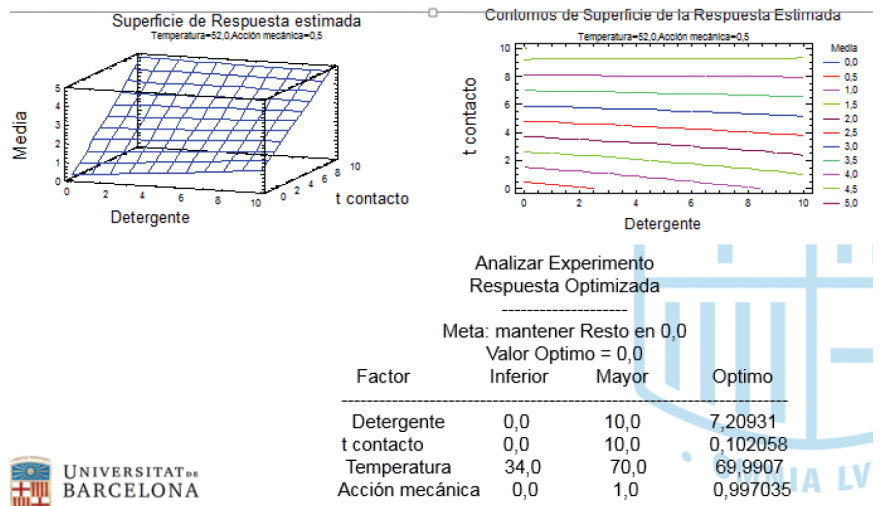
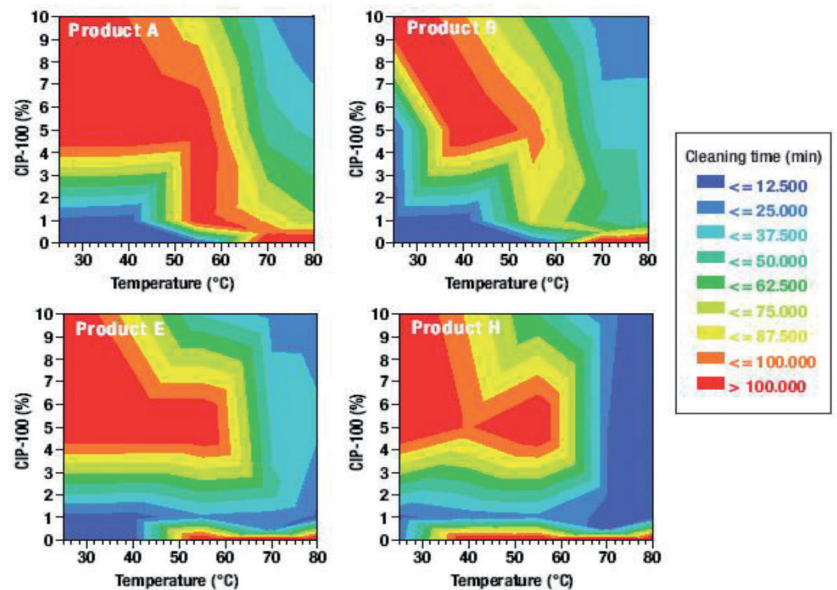


FIGURA 10. Ejemplos de espacio de diseño de proceso de limpieza. FUENTE: <http://www.biopharminternational.com/biopharm/GMPs%2FValidation/Bench-Scale-Characterization-of-Cleaning-Process-D/ArticleStandard/Article/detail/585991>



En la validación clásica se efectúan tres ciclos de limpieza

- Estudios especiales para la determinación del holding time (tiempo de espera máximo entre fabricación de un producto y la limpieza del equipo) y del período de validez de la limpieza.
- Formación y cualificación del personal
- Estadística a aplicar
- Control de cambios y revalidaciones.

FIGURA 11. Ejecución de la validación. Elaboración propia

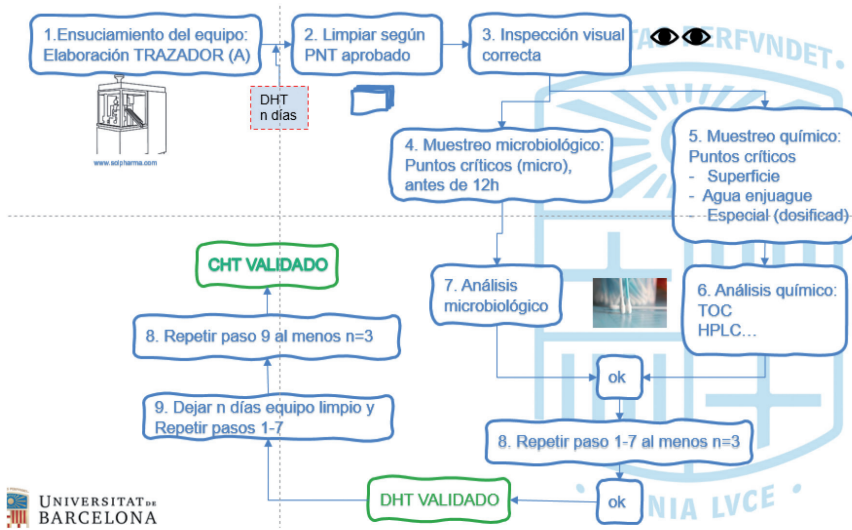
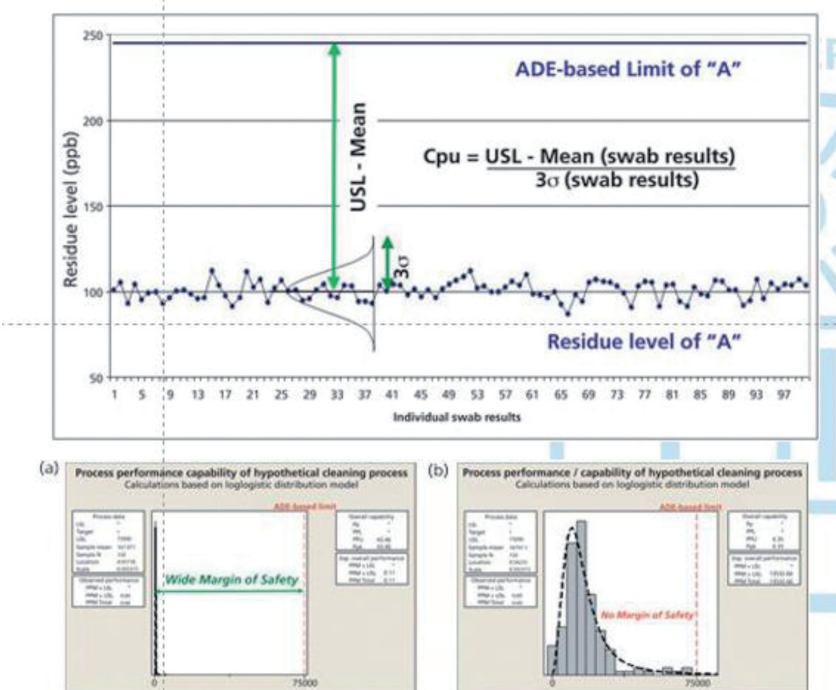


FIGURA 12. Gráficos del cálculo de capacidad de proceso de limpieza. Se destaca los límites de aceptación en los mismos y lo alejados que están de la variación natural calculada del proceso de limpieza. <http://www.pharmtech.com/cleaning-limits-why-10-ppm-and-0001-dose-criteria-should-be-abandoned-part-ii?pagelD=2>



Ejecución del Protocolo. En la validación clásica se efectúan tres ciclos de limpieza. Al final de cada ciclo se efectúa una revisión de los resultados y se permiten ajustes y ensayos de error-acierto adicionales. La determinación del período de validez de la limpieza es un estudio aparte ya que supone dejar el equipo en reposo tras efectuar la limpieza y efectuar un muestreo microbiológico de superficies /aguas de lavado una vez pasado el período que se desea validar. En la Figura 11, se ha realizado un flujo como ejemplo.

En la validación moderna esta es la fase de cualificación. El número de ciclos es el necesario para demostrar la fiabilidad del espacio de diseño definido en la fase anterior. Aquí no se efectúan ajustes ya que la fase de diseño experimental previo los ha contemplado y determinado las mejores condiciones. A menudo se recomienda hallar la capacidad de proceso a partir de la fórmula clásica:

$$Cpk = (\text{Límite máximo de residuos aceptable} - \text{Media}) / 3s$$

Siendo:

- Límite máximo de residuos aceptable es el valor máximo aceptable en las condiciones de la experiencia ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$, $\mu\text{g}/\text{ml}$) o bien μg absolutos.
- Media es el valor medio de residuos hallado en los ciclos de limpieza efectuados.
- s es la desviación estándar de las determinaciones analíticas efectuadas.

Esta fórmula supone que la distribución de residuos sigue la ley normal, cosa que no siempre es cierta, no obstante, la aproximación puede ser aceptable. Se recomiendan valores $Cpk \geq 2$ que estadísticamente significa trabajar con un margen de $\pm 6s$. Un Cpk igual o superior a 2 significa que la curva de distribución de resultados experimentales cabe 2 veces dentro del intervalo de aceptación comprendido entre el límite máximo de residuos y cero. Si no se llega a este margen hay que plantearse la mejora del método de limpieza para conseguir bajar la media de los residuos y así aumentar el Cpk . Si no se puede mejorar el Cpk hay que plantearse un sistema PAT que permita resultados on line todos los lotes fabricados y la posibilidad de resolver "in situ" posibles incidencias (ver Figura 12), que representan gráficamente los Cp y Cpk de procesos de limpieza.

Recogida de resultados finales. Informe de validación. A partir de los

resultados obtenidos se prepara el informe de validación. Se efectúan los cambios necesarios en el PNT de limpieza provisional que pasa a PNT de limpieza definitivo.

- Si el límite de cuantificación es mayor que el límite de aceptación de residuos la limpieza no es conforme debido a que el método analítico no

tiene suficiente sensibilidad. La solución es cambiar/mejorar el método analítico o bien dedicar o trabajar por campañas con el producto causante de la no conformidad.

- Si el resultado analítico de los residuos está por encima del límite de aceptación la limpieza no es conforme debido a que el procedimiento de limpieza no alcanza los límites

FIGURA 13. Mantenimiento del estado de validación



FIGURA 14. Fallos habituales que se cometen en la implementación de la validación de limpieza. FUENTE: <https://ispe.org/pharmaceutical-engineering/ispeak/common-pitfalls-during-implementation-cleaning-validation-program>

PHARMACEUTICAL ENGINEERING. COMMON PITFALLS DURING IMPLEMENTATION OF A CLEANING VALIDATION PROGRAM

iSpeak Blog 30 May 2019
Miguel Montalvo

1. Inicio de las actividades de validación de limpieza sin un adecuado plan o estrategia o estudios cleanability, agrupamiento de equipos y métodos de limpieza, determinar el peor residuo, método limpieza, hold y dirty times, protocolos
2. Deben identificarse los requisitos previos antes de comenzar la ejecución de una actividad / protocolo de validación de limpieza específica: (equipo, método análisis, método limpieza, formación, calibración)
3. La validación de limpieza no se puede ejecutar a menos que los procedimientos de limpieza sean debidamente detallado y / o están siendo documentados (etapas, condiciones o parámetros, documentación)
4. La validación de limpieza se ejecuta como un desafío específico del producto, sin agrupar
5. La limpieza y la desinfección se combinan en un solo proceso.
6. Los únicos residuos químicos de interés son los residuos API
7. Aplicación de LD50 directamente en el cálculo de Toxicidad MACO
8. Aplicación de un concepto de tren de proceso al calcular áreas de superficie y residuos límites para todos los procesos farmacológicos
9. Asumir que las muestras de enjuague son suficientes para demostrar la efectividad del proceso de limpieza
10. Los métodos analíticos deben ser específicos para la entidad particular que se mide como Residuos

preestablecidos. En este caso la solución pasa por mejorar el método de limpieza. Si no se consigue reducir el nivel de residuos mejorando la limpieza, habrá que dedicar o trabajar por campañas con el producto causante de la no conformidad.

- Si el límite de cuantificación es correcto y el resultado analítico está por debajo del límite de aceptación se calcula la capacidad de proceso; en caso que la capacidad de proceso se considere no satisfactoria se prosigue con alguna estrategia de mejora.

ETAPA 3: VERIFICACIÓN CONTINUA DEL MÉTODO DE LIMPIEZA

Verificación continua del proceso.

En esta fase se demuestra (mediante herramientas estadísticas o controles PAT on line para la detección rápida de cambios, tendencias, valores fuera de límites de alerta o de acción etc.) que se mantiene el estado de control del proceso durante la limpieza en rutina. Es un sistema continuo de detección de variaciones no planificadas en los procesos (ver Figura 13). Esto permite minimizar las incidencias y la mejora continua u optimización del proceso de limpieza.

Cambios en el proceso. Revalidaciones periódicas. Si se desea añadir un producto nuevo a la lista de los fabricados en el equipo se debe actualizar en primer lugar el análisis de riesgos. Si el nivel de riesgo sigue siendo aceptable o menor se sigue adelante incluyendo el nuevo producto en la matriz de productos; si el nivel de riesgo no es aceptable hay que adoptar medidas para controlarlo (PAT on line) o mitigarlo (mejora del procedimiento de limpieza).

Al incluir el nuevo producto en la matriz pueden darse básicamente tres casos:

- El nuevo producto no es el peor caso de solubilidad, ni de dificultad de limpieza ni de toxicidad. Tampoco es el peor caso de posología máxima D ni el peor caso de tamaño de lote T. Por tanto, no afecta al MACO estable-

cido como peor caso y se añade directamente a la lista. Se recomienda que la primera limpieza radical efectuada después de fabricar el primer lote de este producto sea objeto de una comprobación especial o exhaustiva.

- El nuevo producto no es el peor caso de solubilidad ni de dificultad de limpieza. Pero sí que es el peor caso de toxicidad o de posología D o de tamaño de lote T. Por tanto, no afecta al prototipo de limpieza (producto A) pero sí afecta al MACO establecido como peor caso. Hay que recalcular el MACO y hallar los nuevos límites por cm² o por mL. Al ser estos nuevos límites inferiores a los que había anteriormente hay que recalcular el Cpk y asegurarse que sigue siendo aceptable. La primera limpieza radical efectuada después de fabricar el primer lote de este producto será objeto de una comprobación especial y exhaustiva.

- El nuevo producto es el peor caso de solubilidad y de dificultad de limpieza. Esto afecta al prototipo de limpieza que pasará a ser el nuevo producto. Hay que repetir la fase de cualificación con este nuevo producto (ejecución experimental del protocolo con el número de ciclos que hagan falta con una justificación estadística), recalcular MACO y los límites por cm² o por mL. Recalcular también el Cpk. Si el Cpk no es satisfactorio (esto ya se habrá puesto de manifiesto en el análisis de riesgos previo) hay que mejorar el método de limpieza reduciendo el nivel de residuos y así aumentar el Cpk.

El protocolo debe incluir un apartado de revalidaciones definiendo tiempos, tipos (revisión documental; revisión documental más parte experimental) y criterios a utilizar.

Por último, no está mal repasar el listado de fallos que ha redactado Miguel Montalvo durante su experiencia en la implementación de la validación de la limpieza. En la Figura 14 se han listado los fallos más comunes que ha detectado.

CONCLUSIONES

Con las nuevas normativas es evidente que han cambiado algunos puntos de la validación de limpieza tradicional, no obstante, como contrapunto, esta validación "nueva" también proporciona más seguridad a los procesos de limpieza y consecuentemente más calidad a los medicamentos que se fabrican pues finalmente todo ello redundará en más seguridad para los pacientes.

En un principio pareció que todo había variado mucho y sería difícil cumplir, lo cual no ha sido así, si bien, es cierto que muchas empresas han debido dedicar recursos a adquirir los informes de PDE o a realizar estudios previos, el resto de puntos de la validación ya se hacían en mayor o menor medida y no ha supuesto ningún problema añadido a la validación de limpieza del siglo XXI.

Bibliografía

- [1] ISPE (2010) ISPE Baseline® Guide: Risk-Based Manufacture of Pharmaceutical Products (Risk-MaPP)
- [2] PDA . (Revised 2012) Technical Report No. 29 Points to Consider for Cleaning Validation
- [3] EMA (2014): Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities
- [4] EMA (2016): Questions and answers on implementation of risk based prevention of cross contamination in production and 'Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities' (EMA/CHMP/CVMP/SWP/169430/2012)
- [5] ICH Q3C(R5) Impurities: Guideline for residual solvents.
- [6] APIC (2014). Guidance on aspects of cleaning validation in active pharmaceutical ingredient plants. http://apic.cefic.org/pub/APIC_Cleaning_Validation_2014.pdf
- [7] Eudralex Vol4 EU GMP, Part 1 Chapter 5 Production Chapter 3 Premises and Equipment. (13th August 2014).
- [8] Eudralex Vol4 EU GMP, Annex 15 Qualification and Validation (1st October 2015)
- [9] Validación de métodos de limpieza. Monografía AEFI. 1994. (Para explicar la validación clásica)
- [10] Cleaning Validation Practical Compliance Solution for Pharmaceutical Manufacturing, D, A, Leblanc. PDA, Vol 1 (2006) Vol 2 (2010)
- [11] Walsh A. Cleaning Validation - Science, Risk and Statistics-based Approaches. CPCI (ed). 2021.