

AMBITO REGULADOR

ÓRGANO OFICIAL REGULATORIO
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS
MÉDICOS

EDICIÓN ORDINARIA, LA HABANA,
SUSCRIPCIÓN: ambitor@cecmecmed.sld.cu

25/03/2013

AÑO XIII

NÚMERO 00-189
ISSN 1684-1832

INFORMACIÓN A LOS LECTORES: En esta edición de nuestro Boletín publicamos la siguiente información:

Resolución No. 34/2013 Buenas Prácticas de Limpieza en la Fabricación de Productos Farmacéuticos e Ingredientes Farmacéuticos activos. ANEXO No. 11. De la Regulación No. 16/2012. Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos.

REPÚBLICA DE CUBA
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE
MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS
MÉDICOS

RESOLUCIÓN No. 34 /2013

POR CUANTO: Por Resolución No. 263 de fecha 11 de mayo del año 2011, del Ministerio de Economía y Planificación, se autorizó la fusión de las unidades presupuestadas denominadas Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública, Centro para el Control Estatal de Calidad de los Medicamentos y Centro de Control Estatal de Equipos Médicos, y la creación de la unidad presupuestada denominada Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, en forma abreviada CECMED, todas subordinadas al Ministerio de Salud Pública.

POR CUANTO: Por Resolución No. 153 de fecha 27 de junio del año 2011, del Ministerio de Salud Pública, se creó el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, en forma abreviada CECMED, donde se dispuso que los bienes, recursos, derechos y obligaciones de toda índole de las unidades presupuestadas que se autorizaron fusionar se transfieren al CECMED, la cual se subroga en sus lugares y grados a todos los efectos legales según corresponda.

POR CUANTO: Por Resolución No. 155 de fecha 27 de junio del año 2011, del Ministerio de Salud Pública, el que suscribe fue designado como Director General del CECMED.

POR CUANTO: Por Resolución No. 156 de fecha 17 de septiembre de 2012, del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, se aprobó y puso en vigor la Regulación No.16-2012 “Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos”, donde se facultó al CECMED para controlar y verificar el cumplimiento de lo dispuesto en la misma, así como proponer

cualquier modificación que considerara pertinente para su perfeccionamiento.

POR CUANTO: El desarrollo de la ciencia y la tecnología en Cuba y las exigencias del mercado internacional para los productos biológicos demandan el establecimiento de requerimientos de Buenas Prácticas específicos para estos productos, teniendo en cuenta no solo la experiencia acumulada en las inspecciones a la industria biofarmacéutica y las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud, sino también prácticas promulgadas por otras organizaciones, como la Agencia Europea de Medicamentos y la Convención de Inspección Farmacéutica y Autoridades Reguladoras Nacionales de países productores de biológicos, como Canadá, Brasil y Argentina.

POR TANTO: En el ejercicio de las facultades que me están conferidas,

RESUELVO:

PRIMERO: Aprobar y poner en vigor las “Buenas prácticas de limpieza en la fabricación de productos farmacéuticos e ingredientes farmacéuticos activos”, disposición reguladora que se adjunta a la presente Resolución, formando parte integrante de la misma y que constituye el Anexo 11 de la Regulación No. 16-2012 “Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos”, puesta en vigor por la Resolución No. 156/2012 del CECMED, de fecha 17 de septiembre de 2012.

SEGUNDO: La presente Resolución surtirá efectos legales a partir del 15 de abril de 2013 y deroga cuantas disposiciones de igual o menor rango se opongan a lo aquí dispuesto.

TERCERO: El CECMED es el encargado de controlar y verificar el cumplimiento de lo dispuesto en la presente Resolución, así como de proponer cualquier modificación que considere pertinente para su perfeccionamiento.

COMUNÍQUESE a, todas las empresas involucradas en cualquiera de las etapas de fabricación de ingredientes farmacéuticos activos y productos farmacéuticos destinados al uso humano.

La presente Resolución quedará archivada en el protocolo de la Asesoría jurídica del centro desde el que se emitirán las copias fieles que sean menester.

PUBLÍQUESE: En el Ámbito Regulator, órgano oficial del CECMED para su general conocimiento.

DADA en La Habana a los 28 días del mes de febrero del año 2013.

“Año 55 de la Revolución”

Dr. Rafael B. Pérez Cristiá
Director General

1. GENERALIDADES	1
2. DEFINICIONES	1
3. REQUISITOS GENERALES	2
4. DOCUMENTACIÓN	3
5. PERSONAL	3
6. INSTALACIONES Y LOCALES	3
7. EQUIPOS	4
8. MATERIALES DE LIMPIEZA	5
9. PROCESO DE LIMPIEZA	5
10. CONSIDERACIONES MICROBIOLÓGICAS	5
11. AGENTES DE LIMPIEZA	5
12. MÉTODOS ANALÍTICOS	6
13. MUESTREOS	6
14. LÍMITES DE ACEPTACIÓN	6
15. VALIDACIÓN	7
16. GESTIÓN DE CAMBIO	8
17. REVALIDACIÓN.	8
18. BIBLIOGRAFÍA.	8

1. GENERALIDADES.

1.1 El objetivo de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) incluye la prevención de posibles contaminaciones y contaminaciones cruzadas de los materiales de partida y productos farmacéuticos.

1.2 Los productos farmacéuticos pueden ser contaminados por una amplia gama de sustancias, tales como: contaminantes asociados con microorganismos, productos previamente procesados ya sean excipientes o ingredientes farmacéuticos activos (IFA), residuos de los agentes de limpieza utilizados, materiales transportados por el aire, tales como polvo y partículas en general, lubricantes y materiales auxiliares (desinfectantes) y residuos de la descomposición de:

- productos procesados, generados por ácidos y bases fuertes usadas durante los procesos de limpieza
- detergentes, ácidos y bases que pueden ser usados como parte del proceso de limpieza.

1.3 Cada entidad debe adoptar la estrategia para efectuar las operaciones de limpieza y su validación que le resulten idónea, de acuerdo con sus necesidades individuales, donde evalúe y

establezca, para cada proceso o etapa del mismo, un límite de aceptación de residuos. Además, garantizará que todo aspecto o detalle esté basado en principios razonables y científicos, en correspondencia con las BPF vigentes y aplicables.

1.4 La validación de los métodos de limpieza proporcionan evidencias documentadas para demostrar que los procedimientos aplicados remueven los residuos de productos, excipientes, productos de degradación, sustancias reaccionantes, agentes de limpieza, partículas y microorganismos no deseables a niveles aceptables, predeterminados, teniendo en cuenta factores tales como el tamaño de lote, la dosificación, la toxicología y el tamaño del equipo.

1.5 Esta regulación describe los aspectos generales para el establecimiento de los procesos de limpieza y su validación, constituye un complemento a la Regulación No. 16-2012 “Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos” y es aplicable en las operaciones de fabricación de productos farmacéuticos y de ingredientes farmacéuticos activos, siendo de estricto cumplimiento para efectuar las operaciones de limpieza de superficies en contacto con el producto y su validación. Se excluye de su alcance la limpieza de áreas, de partes de equipos que no están en contacto directo o indirecto con el producto y los procesos de inactivación de contaminantes virales o de *Mycoplasma*.

2. Definiciones.

Las definiciones dadas a continuación se aplican a los términos empleados en este documento. Es posible que tengan significados diferentes en otros contextos.

2.1 Agentes de limpieza: Sustancias con actividad química (detergente, surfactante, formadora de complejos, entre otras), generalmente combinadas e interrelacionadas con las variables del proceso de limpieza como: concentración, tiempo, temperatura, velocidad de agitación u otras.

2.2 Carga biológica: Número total de microorganismos asociados a materiales, materias primas, producto en proceso y envases primarios, previo a su esterilización.

2.3 Gestión de cambio: Proceso sistemático para la proposición, evaluación, aprobación, implementación y revisión de los cambios. Los cambios pueden abarcar las instalaciones, materiales, sistemas, equipos y/o procesos usados en la fabricación, envasado o ensayo de un producto farmacéutico o que pueden afectar la operación del sistema de gestión de la calidad o de apoyo. Su objetivo es garantizar que el sistema se mantiene en un estado validado.

2.4 Evaluación de Riesgo: Proceso para la identificación, análisis y valoración de los riesgos a la calidad de los productos medicinales. Puede aplicarse tanto de forma retrospectiva como prospectiva.

2.5 Fabricación por campaña: Determinado número de lotes, del mismo producto, producidos de forma consecutiva en una instalación o área.

2.6 Limpieza: Grado de aceptación de residuos de productos, excipientes, productos de degradación, sustancias reaccionantes,

agentes de limpieza, partículas y microorganismos no deseables, cuyo efecto sea adverso al producto o proceso.

2.7 Limpieza en el lugar: Método de limpieza de superficies interiores de tuberías, recipientes, equipos de procesos, filtros y conexiones asociadas, sin desarmarlos. Se ejecuta, generalmente, mediante sistemas integrados al equipo o sistemas móviles que se acoplan a este. Término permisible: CIP (siglas de esta expresión al inglés, *cleaning in place*).

2.8 Limpieza fuera del lugar: Método de limpieza que requiere del desensamble de las partes componentes del equipo o sistema de producción que se pretende limpiar, su traslado a un área central de limpieza, su fregado mediante un sistema automatizado o manual, chequeo de la efectividad del proceso de limpieza y el re-ensamblado final. Término permisible: COP (siglas de esta expresión al inglés, *cleaning out place*).

2.9 Limpieza manual: Método de limpieza que se rige por un procedimiento aprobado, ejecutado manualmente por operadores entrenados y que emplea agentes y materiales de limpieza igualmente aprobados.

2.10 Peor caso: Condición o conjunto de condiciones alrededor de los límites superior o inferior de los parámetros de operación del proceso y circunstancias, dentro del procedimiento normalizado de operación (PNO), que tiene la mayor probabilidad de que el producto o proceso falle, en comparación con las condiciones ideales.

2.11 Proceso de limpieza: Proceso que tiene como objetivo reducir el contenido de residuos de ingredientes farmacéuticos activos, excipientes, mezcla de ambos, agentes para la limpieza, productos de degradación de ambos o alguna otra sustancia que pueda crear un producto adulterado de manera constante, no aleatoria, sino de forma repetitiva y reproducible.

2.12 Producto farmacéutico adulterado:

a) Condición en la que el contenido o naturaleza de un medicamento, resulta de un proceso de manufactura que no se ajusta a las Buenas Prácticas de Fabricación. Por ejemplo, la adulteración puede deberse a la presencia en un medicamento de cualquier sustancia que afecta su calidad, aumenta las impurezas sobre los límites establecidos o resulta en un producto cuya identidad no es genuina. Un producto también se puede considerar como adulterado si su envase contiene alguna sustancia que puede causar daño a la salud.

b) Aquel que por su naturaleza o composición no corresponda a aquellas con que se etiquete, anuncie, expendi, suministre o cuando no corresponda a las especificaciones de su autorización o haya sido objeto de tratamientos que disimulen su alteración o encubra defectos en su proceso o en la calidad sanitaria de las materias primas utilizadas.

2.13 Residuo: Conjunto de sustancias que pudieran quedar en una superficie después de su limpieza como pueden ser ingredientes farmacéuticos activos, agentes de limpieza e higienización, productos de degradación, endotoxinas bacterianas y carga biológica.

2.14 Revalidación: Repetición de la validación del proceso para garantizar que los cambios en el proceso o equipo,

introducidos de conformidad con los procedimientos de control de cambios, no afecten negativamente a las características del proceso ni a la calidad del producto.

2.15 Superficie crítica: Superficie que entra en contacto o a la que pueda migrar el producto, materias primas, productos de degradación y los agentes de limpieza, por ejemplo: equipos principales de fabricación y sus partes o componentes, utensilios, bombas de dosificación, inyectores, conductos y tuberías, juntas, sellos y membranas.

2.16 Superficie de contacto indirecto: Superficie del equipamiento que no está directamente en contacto con el IFA o producto terminado, por ejemplo, las liofilizadoras, reactores utilizados exclusivamente para preparar tampones y/o medios y las líneas de trasvase de estos.

2.17 Validación de limpieza: Evidencia documentada para establecer que un procedimiento de limpieza remueve los residuos a niveles predeterminados de aceptabilidad, teniendo en consideración factores tales como el tamaño del lote, la dosis, la toxicología, así como el tamaño del equipo de proceso.

3. REQUISITOS GENERALES.

3.1 El fabricante establecerá y documentará una política de limpieza, en la cual adoptará una estrategia idónea, de acuerdo con sus necesidades individuales, sustentada en una evaluación de riesgos y en correspondencia con las Buenas Prácticas de Fabricación vigentes y aplicables, para efectuar los procesos de limpieza y su validación.

3.2 La organización del plan de producción de la entidad, se armonizará con lo establecido en la política y estrategia de limpieza.

3.3 Previo al diseño de los procedimientos de limpieza la organización realizará una evaluación de los riesgos del proceso de fabricación, para identificar los posibles residuos de los procesos y de los agentes de limpieza que se pretenden aplicar, los contaminantes potenciales y sus impactos en la seguridad del producto.

3.4 El procedimiento de limpieza se diseñará para reducir los riesgos de contaminación cruzada a niveles definidos.

3.5 La organización, antes de la introducción de nuevos productos en el proceso de fabricación, analizará la compatibilidad de estos con el diseño de los procesos de limpieza establecidos y su impacto sobre el estado de validación de los mismos.

3.6 Para nuevas inversiones, la organización tendrá en cuenta que el equipamiento principal de proceso, que de alguna forma estará en contacto directo o indirecto con el producto, sea de fácil desmontaje para garantizar la efectividad del proceso de limpieza, o tenga asociado un sistema que permita la limpieza en el lugar (CIP).

3.7 La organización documentará la política que seguirá en la producción por campaña, definiendo como mínimo:

- a) La menor cantidad de lotes por productos que se procesarán en una campaña.
- b) Los procedimientos de limpieza entre lotes dentro de la campaña.
- c) El procedimiento de limpieza a aplicar para el cambio de campaña.

3.8 La validación de los procedimientos de limpieza es esencial en las instalaciones multipropósito, abarcando la limpieza de equipos, utensilios, materiales auxiliares y los procedimientos de lavado del vestuario.

3.9 La validación de la limpieza no necesariamente es requerida para los procesos de limpieza no críticos, tales como los que tienen lugar entre lotes de un mismo producto (o diferentes lotes del mismo producto intermedio en un proceso de producción de graneles), o la limpieza de pisos techos y paredes, así como del exterior de tanques y partes que no están en contacto (directa o indirectamente) con el producto.

3.10 Los procedimientos de limpieza para productos y procesos muy similares, no necesitan ser validados individualmente. Un estudio de validación de “peor caso” puede ser considerado aceptable.

3.11 Cuando se pueda justificar, sobre bases científicas, que algunos productos son similares en naturaleza o propiedades y que podrían ser procesados usando el mismo equipo o similar, se permite su agrupamiento. En estos casos se aplicarán procesos de limpieza idénticos.

4. DOCUMENTACIÓN.

4.1 Existirán procedimientos escritos detallando el proceso de limpieza de los equipos, utensilios y materiales auxiliares. Estos procedimientos serán validados.

4.2 Los procedimientos de limpieza describirán de forma clara, detallada, cuantitativa y secuencial cada uno de los pasos a seguir para llevar a cabo de manera reproducible las operaciones del proceso de limpieza; incluirán la frecuencia de ejecución de ésta, los materiales y agentes de limpieza y desinfección a usar, las instrucciones para el ensamblado y desensamblado del equipo (si procede), las comprobaciones y supervisiones a realizar, así como la función o cargo de cada persona involucrada.

4.3 Los procedimientos relacionados con la actividad de limpieza, estarán disponibles y en un lugar accesible para su consulta, por el personal relacionado con los mismos.

4.4 Los registros de los resultados y/o estado de limpieza contendrán datos prácticos, inequívocos y trazables, que permitan una vez procesados, obtener información útil para la toma de decisiones.

5. PERSONAL.

5.1 El personal responsable de ejecutar los procesos de limpieza se capacitará y entrenará de forma que conozca, comprenda y desempeñe correctamente los procedimientos. Se

contará con información trazable que evidencie la evaluación del desempeño del personal.

5.2 Debido a las dificultades y variabilidad inherentes de los procedimientos de limpieza manual, el personal que realice los mismos, será entrenado, supervisado y periódicamente evaluado.

6. INSTALACIONES Y LOCALES.

6.1 La limpieza de las instalaciones de producción se garantizará desde la fase de construcción y montaje, con vistas a garantizar la limpieza del ambiente de fabricación en las etapas de calificación en condiciones de: “cómo quedó construido”, en reposo y en operación.

6.2 La ubicación y diseño de los locales donde se realizan las operaciones de fregado y/o lavado de los materiales, partes y piezas de equipos, será de forma tal, que facilite y garantice un adecuado desarrollo de las operaciones y evite rutas potenciales de contaminación (cruce de flujos de materiales limpios y sucios).

6.3 En el caso de instalaciones ya establecidas, excepcionalmente se permitirá el desplazamiento en el tiempo de los cruces críticos, evidenciando a través de la documentación la operación realizada y las medidas tomadas que atenúan o evitan el riesgo de contaminación cruzada.

6.4 El diseño del área destinada a almacenar los materiales, partes de equipos y/o piezas, después de limpios, secos y esterilizados (si procede), asegurará que estos no se vuelvan a contaminar. Se garantizará la organización y limpieza adecuada para esta condición.

6.5 El local destinado al lavado y fregado de los materiales contará, dependiendo de las necesidades, con:

- a) Servicio de vapor industrial.
- b) Servicio de vapor limpio.
- c) Puntos de uso de agua potable.
- d) Puntos de uso de agua purificada.
- e) Puntos de uso de agua para inyección, si procede.
- f) Puntos de uso de aire comprimido limpio.
- g) Instalaciones que permitan el secado de materiales, instrumentos y dispositivos, mediante aire filtrado caliente u otras soluciones adecuadas para este fin.

6.6 Con vista a la protección del ambiente de fabricación y de las personas, el local destinado al fregado, contará con soluciones ingenieras sanitarias para el control de polvo y gases.

6.6.1 Para el caso de áreas limpias los requisitos de los locales de fregado cumplirán con lo establecido en las “Buenas Prácticas para la Fabricación de Productos Estériles”, Anexo 04 de las Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos vigentes.

6.7 La relación de dimensiones entre los locales y el equipamiento, el diseño, su ubicación, así como la idoneidad de los materiales de construcción, facilitará la limpieza e higienización.

6.8 Se contará con locales y mobiliario de diseño sanitario, para la conservación de los materiales de limpieza de forma tal, que una vez limpios no se vuelvan a contaminar. Su ubicación estará relacionada con el flujo productivo.

6.9 Los residuos de la limpieza relacionada con los equipos principales del proceso, de sistemas de limpieza en el lugar y/o fuera de lugar, así como la realizada de forma manual, se verterán al sistema de evacuación de residuales de proceso, para su posterior tratamiento.

6.10 El fabricante contará con instalaciones separadas para la desinfección (si procede), lavado, higienización y/o esterilización de la ropa utilizada en la producción, de la del resto de las operaciones o servicios (control de calidad, ingeniería, mantenimiento, otras).

6.10.1 En el caso de instalaciones para el lavado común de la ropa de trabajo de diferentes áreas, se dispondrá de procedimientos diseñados para reducir los riesgos de contaminación cruzada entre los uniformes.

6.10.2 Si los servicios de lavandería son contratados a terceros, quedará acordado en el contrato las cláusulas que garanticen el cumplimiento de lo descrito en 6.10.1 y los índices de calidad aceptables a tener en cuenta.

6.10.3 La ropa usada en las áreas limpias se lavará y tratará de forma que no acumule o introduzca contaminantes que se puedan liberar posteriormente. Se dispondrán de instalaciones de lavandería limpia para este fin.

6.11 Cuando el fabricante utilice las instalaciones con la filosofía de campañas de producción contará con:

- a) Un sistema de acondicionamiento y ventilación de aire, diseñado para evitar el arrastre de contaminantes.
- b) Locales para la conservación de los equipos, partes, piezas y materiales dedicados.

7. EQUIPOS.

7.1 El diseño, tamaño y ubicación del equipamiento principal de proceso, cumplirán con lo establecido en las Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos vigentes.

7.1.1 Se garantizará por diseño que el equipamiento de gran tamaño y/o que se dificulte su limpieza, tenga acoplado sistemas de limpieza en el lugar (CIP).

7.1.1.1 El equipamiento principal de gran tamaño que no tenga acoplado sistema de limpieza en el lugar, se limpiará por métodos alternativos que ofrezcan similares condiciones de eficacia.

7.1.2 Cuando se utilicen sistemas de limpieza en el lugar de flujo continuo, o se realice mediante el mismo la limpieza de varios equipos principales de proceso (sistemas móviles), se prestará especial cuidado a su limpieza y a la configuración del sistema de recirculación y diseño de las válvulas, de forma tal que se evite la contaminación cruzada.

7.2 Se adoptará la estrategia de utilizar equipos e instalaciones dedicadas cuando se procesen productos cuyos residuos sean difíciles de remover, productos con alto riesgo a la seguridad o se utilicen equipos o partes de los mismos muy difíciles de limpiar que dificulten alcanzar los límites de aceptación de residuos.

7.3 Los equipos serán mantenidos limpios y secos, excepto aquellos que son conservados en solución desinfectante o higienizante.

7.4 Las partes o piezas de equipos dedicados serán debidamente identificadas y segregadas en locales adecuados.

7.5 Cuando las soluciones de limpieza sean recirculadas y/o reutilizadas, se comprobará y garantizará su idoneidad para el uso que se le pretende dar subsiguientemente.

7.6 Los sistemas de limpieza automatizada en el lugar garantizarán:

- a) Velocidad de flujo adecuada para obtener régimen turbulento que favorezca el proceso de limpieza.
- b) Diseño del atomizador (*spray ball*) con presión efectiva y alcance tridimensional.
- c) Diseño sanitario y líneas de conducción del fluido que eviten los sitios de estancamiento.
- d) El control de los parámetros críticos del proceso de limpieza: temperatura, presión, tiempo, conductividad etc.
- e) La toma de muestras.

7.7 Se garantizará por diseño, que cuando se utilicen equipos automatizados de limpieza fuera del lugar (COP), estén relacionados con un área de lavado que facilite:

- a) La instalación de los servicios ingenieros necesarios para el desarrollo de las operaciones de descontaminación (si procede), lavado, enjuagues finales, secado y esterilización.
- b) La adecuada segregación temporal de materiales y partes de equipos usados o sucios de los materiales, partes o piezas después de limpios y secos.
- c) Su inserción en el flujo productivo.
- d) El acondicionamiento, ventilación, filtración y extracción del aire, que garantice el confort del personal y la limpieza del ambiente.

7.8 Se prestará atención especial a la identificación inequívoca y a la segregación de las partes o piezas del equipamiento, cuando se utilicen los procedimientos de limpieza manual o automatizada fuera del lugar, principalmente cuando tienen la categoría de dedicados en una instalación operada en forma multipropósito.

7.9 Se establecerán etiquetas para la identificación de los equipos, donde se declare, al menos, el estado de limpieza y la vigencia de la misma.

7.10 El período de vigencia de la limpieza de los equipos se determinará mediante estudios, que serán aprobados por Aseguramiento de la Calidad.

7.11 Los sistemas de “limpieza en el lugar” y “fuera del lugar” se calificarán previo a la validación de los procedimientos de limpieza.

8. MATERIALES DE LIMPIEZA.

8.1 Se garantizarán materiales de limpieza diseñados para llevar a cabo la limpieza de áreas y equipos, así como para la protección del personal.

8.2 La selección de los materiales de limpieza tendrá en cuenta su idoneidad para desarrollar la operación; naturaleza (características físico químicas), forma (geometría, dimensiones) y compatibilidad higiénica y/o sanitaria.

8.3 Los materiales de limpieza se limpiarán después de usados. Se realizará una comprobación de la idoneidad de la misma mediante una inspección visual y si se requiere se acudirá a un método de control analítico de residuos.

8.4 Los materiales de limpieza se conservarán limpios, secos y si procede esterilizados, de forma segregada para evitar su contaminación.

8.5 Los materiales de limpieza se identificarán y utilizarán en forma dedicada, para evitar sean vehículos de arrastres de residuos de un área a otra.

9. PROCESO DE LIMPIEZA.

9.1 Se establecerá, mediante estudio, el tiempo límite en que el equipamiento, utensilio o componente de un equipo usado, podrá permanecer sucio antes de su limpieza e higienización, especial atención se tendrá en el caso de operaciones con productos tópicos, suspensiones y drogas a granel o cuando los residuos secos en la superficie del equipo afecten directamente la eficacia del proceso de limpieza.

9.2 El tiempo límite entre la limpieza y el uso de los equipos, utensilio y componentes de equipos se establecerá, mediante estudio.

9.3 Los procesos de limpieza se diseñarán y evaluarán para el peor caso, atendiendo a:

- Naturaleza y propiedades del residuo que se pretende remover.
- Las variables que pudieran afectar la efectividad del procedimiento como temperatura, tiempo, turbulencia, presión, etc.
- La solubilidad del compuesto a ser removido.
- Propiedades y concentración del agente limpiador.
- Selección de los materiales de limpieza.
- Complejidad del equipo o superficies críticas a ser limpiadas.
- Superficie de contacto indirecto con el producto. Su impacto potencial.
- Método de muestreo y de análisis más conveniente para validar y correlacionar con las técnicas de ensayo a usar durante su monitoreo periódico.

9.3.1 Se podrán establecer diferentes niveles de limpieza, fundamentados sobre bases lógicas bien definidas y alcanzables:

a) Limpieza mínima: Se ejecutará principalmente cuando se procesan de forma secuencial lotes del mismo producto, a la misma o diferente concentración, siempre y cuando se fabriquen de menor a mayor concentración.

b) Limpieza mayor: Se ejecutará cuando se procesan productos diferentes (cambio de campaña), o después de haber realizado cierto número de limpiezas mínimas.

c) Limpieza exhaustiva: Se ejecutará después de una remodelación del área o mantenimiento preventivo o correctivo de envergadura.

9.4 Cuando se apliquen procedimientos de limpieza manual se evaluará la reproducibilidad, usando criterios estadísticos, entre diferentes corridas ejecutadas por un mismo operador y entre diferentes operadores.

9.4.1 La frecuencia para la supervisión de los procedimientos de limpieza manual estará establecida.

10. CONSIDERACIONES MICROBIOLÓGICAS.

10.1 Se establecerá y controlará periódicamente, la carga biológica (biocarga) de los equipos y/o partes, después de limpios y almacenados de acuerdo con procedimientos aprobados, para asegurar los procesos siguientes de esterilización o higienización.

10.2 El fabricante establecerá la frecuencia para el control de la biocarga.

10.3 Se contará con evidencias documentadas de que los procedimientos de rutina para la limpieza y conservación del equipamiento y los materiales no favorece la proliferación microbiana.

11. AGENTES DE LIMPIEZA.

11.1 Demostrará la efectiva remoción del agente de limpieza. Los agentes de limpieza facilitarán el procedimiento de limpieza y serán de fácil remoción.

11.2 Se conocerá la fórmula cualitativa del agente de limpieza

11.3 El fabricante.

11.4 La posibilidad de la degradación del agente de limpieza será un factor a considerar durante la validación del proceso.

11.5 Para la selección de los agentes de limpieza se tendrá en cuenta si:

- Remueven el contaminante identificado.
- No dejan residuos indeseables.
- Producen un bajo nivel de espuma que permita su uso en sistemas de limpiezas automáticos.
- Son compatibles con los materiales de construcción del equipamiento y/o materiales de limpieza.
- Son compatibles con los métodos de tratamiento de aguas residuales.

f) Son de baja toxicidad.

g) En su composición contienen agentes que ayudan a la dispersión del residuo y/o humectan, fundamentalmente cuando se pretende usar en la limpieza de accesorios o partes permeables al agua.

11.6 Los agentes de limpieza utilizados en las áreas de grados A y B (según se define en el Anexo 04 “Buenas Prácticas para la Fabricación de Productos Estériles” vigente) se emplearán esterilizados.

11.7 El sistema de control de cambios establecerá que un cambio en la composición del agente de limpieza y/o proveedor del mismo sea investigado y evaluado.

11.8 La unidad de calidad evaluará la efectividad de los agentes de limpieza y los liberará antes de su uso.

12. MÉTODOS ANALÍTICOS.

12.1 La validación de los métodos analíticos se realizará previamente a los estudios de validación del proceso de limpieza.

12.2 El límite de detección para cada método analítico tendrá sensibilidad suficiente para detectar el nivel aceptable establecido del residuo o contaminante.

12.3 Los métodos analíticos se retarán, en combinación con los métodos de muestreos usados para demostrar que el residuo puede ser recuperado desde la superficie del equipamiento en el rango del límite de aceptación del residuo.

12.4 Los métodos analíticos serán validados teniendo en cuenta los requisitos establecidos en la regulación vigente sobre “Validación de métodos analíticos”.

12.5 Siempre que sea posible se utilizarán métodos analíticos sensibles y específicos, solos o combinados siendo recomendable utilizar más de un método.

13. MUESTREOS.

13.1 Los métodos de muestreo seleccionados serán aptos para el recobrado de residuos solubles e insolubles (si procede).

13.2 Se pondrá especial cuidado en la identificación conservación y traslado de las muestras, con vistas a evitar interferencias, confusión y/o deterioro de las mismas.

13.3 Se consideran como aceptables dos métodos de muestreo:

- a) Método de muestreo directo (muestreo por hisopado).
- b) Método de muestreo indirecto (muestreo por enjuague).

13.3.1 La aplicación combinada de los dos métodos es la más deseable.

13.4 MÉTODO DE MUESTREO DIRECTO, (MUESTREO POR HISOPADO).

13.4.1 Este método de muestreo es el más comúnmente empleado e implica el empleo de un hisopo de un material inerte

para frotar metódicamente la superficie que se desea muestrear. Se tendrá en cuenta el tipo de material con que está hecho el hisopo, ya que potencialmente puede interferir en los resultados del ensayo (por ejemplo, algunos hisopos tienen adhesivos que provocan interferencias).

13.4.2 Cuando se utilice el método de muestreo directo, por hisopado de la superficie, se tendrá en cuenta:

- a) Realizar un análisis dimensional del área a muestrear, entre un 10 y un 20 % del área en contacto con el producto (valor guía).
- b) La naturaleza del sitio de muestreo, vidrio, acero inoxidable, plástico, etc.
- c) La selección de los puntos a muestrear se realizará haciendo una evaluación de riesgos, garantizando un balance entre los sitios difíciles y fáciles de limpiar.
- d) La selección de las torundas e hisopos se realizará de forma tal que sean inertes y no generen interferencias con el método de ensayo y si se usan secos o humedecidos.
- e) El protocolo de validación identificará la selección y localización del sitio de muestreo que constituye el peor caso.

13.4.3 El medio de muestreo y el solvente empleado serán apropiados al objetivo del estudio.

13.5 MÉTODO DE MUESTREO INDIRECTO, (MUESTREO POR ENJUAGUE).

13.5.1 Este método permite muestrear superficies muy grandes de áreas que son inaccesibles o que no pueden ser rutinariamente desmontadas, dando una visión global del sistema. El muestreo por enjuague puede dar suficientes evidencias de la efectividad del procedimiento de limpieza, cuando la accesibilidad a todas las partes del equipo es limitada y no es posible un muestreo directo. Este método de muestreo puede ser útil para el control de los residuos del agente de limpieza.

13.5.2 Se considera un recobrado $\geq 80\%$ como satisfactorio, superior al 50% como razonable y $< 50\%$ cuestionable.

13.5.3 Previo a la validación y dependiendo de las características de diseño del equipo y de los residuos se evaluarán los índices de recobrado de los métodos de muestreo aplicados.

13.5.4 Las trazas del producto precedente se buscarán en las muestras. (Se tendrá en cuenta que la sensibilidad del método de ensayo se reduce significativamente con la dilución del contaminante).

14. LÍMITES DE ACEPTACIÓN.

14.1 Para establecer los límites de aceptación de residuos se tendrá en cuenta la capacidad del proceso de limpieza, la toxicidad de los ingredientes farmacéuticos activos, excipientes y agentes limpiadores y la capacidad para su detección analítica.

14.2 Se establecerán límites de aceptación de residuos lógicos, alcanzables y verificables, los cuales estarán definidos por la política o filosofía de validación.

14.3 La selección de los límites para los arrastres de residuos de productos, agentes de limpieza y contaminación microbiana, estará justificada científica y razonablemente según los materiales empleados.

14.4 Cada situación será evaluada individualmente. En el establecimiento de los límites de residuos pudiera no ser adecuado centrarse sólo en el reactivo principal, ya que otras variantes químicas de otros productos pudieran ser más difíciles de eliminar.

14.5 Para ciertos productos farmacéuticos como betalactámicos (penicilinas, cefalosporinas), esteroides potentes, citotóxicos, productos de origen biológico muy potentes a baja concentración y microorganismos formadores de esporas, los límites de aceptación estarán por debajo del límite de detección del mejor método analítico disponible.

14.6 El enfoque para el establecimiento del límite de aceptación pudiera ser:

- a) Para el producto específico.
- b) Para el producto seleccionado “peor caso”, en grupos de productos similares.
- c) Agrupando los productos en grupos, según el riesgo, por ejemplo, productos muy solubles, productos con una potencia similar, altamente tóxicos, o difíciles de detectar.
- d) Utilizando factores de seguridad diferentes para distintas formas de dosificación basado en la respuesta fisiológica (este método es esencial para las sustancias muy potentes).

14.7 Los límites pueden ser expresados:

- a) Como la concentración en un producto posterior (ppm).
- b) Límite por unidad de superficie ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$).
- c) Como ppm en el agua de enjuague.

14.8 La justificación para la selección de límites para el arrastre permitido de los residuos del producto debe cumplir con criterios definidos.

14.9 Los tres criterios utilizados más comúnmente son:

- a) Inspección visual. (No deben haber residuos visibles en el equipo después de la limpieza). Se realizarán estudios para determinar la concentración a la que la mayoría de los ingredientes farmacéuticos activos son visibles. Este criterio puede no ser adecuado para productos muy potentes en bajas dosis.
- b) No más de 10 ppm de la dosis terapéutica normal del producto precedente, aparecerá en el producto siguiente (empleada para los metales pesados en los materiales de partida).
- c) No más del 0,1 % de la dosis terapéutica normal del producto precedente, aparece en la dosis diaria máxima del producto siguiente.

15. VALIDACIÓN.

15.1 Será responsabilidad de cada centro productor de medicamentos (forma terminada o ingrediente farmacéutico

activo), llevar a cabo el proceso de validación que más se ajuste a las especificaciones y a la naturaleza de sus productos.

15.2 Se utilizará un enfoque de evaluación de riesgos para realizar el diseño de los estudios de validación.

15.3 Se efectuará la validación de la limpieza, a fin de confirmar la eficacia de los procedimientos empleados. La estrategia para efectuar la validación de los procesos de limpieza en la producción de IFA en instalaciones multipropósito dependerá de la criticidad y/o riesgo de contaminación de los posibles residuos, de la etapa de producción y de la capacidad del proceso de remover impurezas.

15.4 Para facilitar la validación de los procedimientos de limpieza y reducir las posibilidades de riesgo de contaminación cruzada, durante la fabricación en instalaciones y equipos multipropósito, se adoptará el principio de producción en campaña.

15.5 Para efectuar la validación de los procedimientos de limpieza se considerarán tanto las superficies de contacto directo con el producto, como las superficies donde el mismo pueda migrar (membranas, juntas, sellos, etc.).

15.6 Se considerará un procedimiento de limpieza validado, cuando se realicen tres corridas consecutivas, como mínimo, con resultados satisfactorios, que demuestre la consistencia de su desempeño.

15.7 El método de “ensayar hasta que esté limpio”, no se considerará una alternativa apropiada de validación de limpieza. Este concepto implica limpiar, muestrear y ensayar repetidamente hasta que se alcance un límite de residuo aceptable, pero en realidad lo que demuestra es un inefectivo procedimiento de limpieza que no es capaz de alcanzar niveles de residuo aceptables.

15.8 En caso de procedimientos de limpieza para productos y procesos similares, se considerará aceptable seleccionar una gama representativa de productos y procesos parecidos. Además, se podrá realizar un único estudio de validación que siga el principio del “peor caso”.

15.9 Si varios IFA y productos intermedios son fabricados en el mismo equipo al que se le aplica el mismo procedimiento de limpieza, es aceptable seleccionar un producto intermedio o IFA como representativo del resto para realizar la validación de limpieza. La selección se basará en la solubilidad y dificultad para la limpieza de la sustancia, su potencia y toxicidad.

15.10 El protocolo de validación de la limpieza debe incluir como mínimo:

- a) El objetivo del proceso de validación.
- b) Las personas responsables de la ejecución y aprobación del estudio de validación.
- c) El listado del equipamiento que será usado, incluyendo su descripción, así como el modelo, número de serie, código único de identificación interna.
- d) Fecha de calibración de los instrumentos de medición que serán usados.

- e) El intervalo permitido entre el final del proceso de producción y el inicio del proceso de limpieza (este intervalo debe ser un reto como parte del estudio de validación).
- f) El tiempo máximo después del proceso de limpieza.
- g) El procedimiento de limpieza que puede transcurrir entre el fin de la limpieza y su uso.
- h) El límite de microorganismos aceptables, (biocarga) a alcanzar (documentado en un PNO, que incluya la definición de cualquier proceso automatizado) que se aplicará en cada producto, en cada sistema de producción o en cada pieza del equipamiento, si corresponde.
- i) Todos los instrumentos y/o equipos utilizados para el monitoreo rutinario, por ejemplo, pHmetros, conductímetros, analizadores de Carbono Orgánico Total etc.
- j) La cantidad de ciclos de limpieza que serán realizados de forma consecutiva.
- k) El procedimiento de muestreo a ser usado (muestreo directo, por enjuague o ambos), localización de los sitios de muestreo y la justificación para su selección.
- l) Los datos de los estudios de recuperación de la técnica de muestreo seleccionada (la eficiencia del recobrado de la técnica de muestreo debe ser determinada).
- m) Los métodos de ensayo, declarando su especificidad sensibilidad, límite de detección y cuantificación.
- n) El criterio de aceptación (con la justificación de los límites específicos establecidos) incluyendo el margen de error y para la eficiencia del muestreo.
- o) La documentación y aprobación, por la unidad de calidad, del agente de limpieza seleccionado, donde se incluya la justificación científica de su selección sobre la base de, por ejemplo:
 - La solubilidad de la sustancia a ser removida.
 - El diseño y construcción del equipamiento y los materiales de la superficie a ser limpiada.
 - La seguridad del agente de limpieza.
 - La facilidad para la remoción y detección del agente de limpieza.
 - Los atributos del producto.
 - La temperatura mínima y volumen efectivos del agente de limpieza y de la solución de enjuague.
 - Las recomendaciones del fabricante del agente de limpieza.
- p) El requerimiento para la revalidación.

16. GESTIÓN DE CAMBIO.

16.1 Todo cambio en los equipos y materiales de limpieza, métodos analíticos y de limpieza, agentes de limpieza, procedimientos, personal e instalaciones serán solicitados, documentados, evaluados y aprobados formalmente.

16.2 Se evaluará y realizará una evaluación de los riesgos de los posibles efectos que sobre el producto origina el cambio. Se determinará la necesidad de una nueva calificación y revalidación y el alcance de las mismas.

17. REVALIDACIÓN.

17.1 La estrategia para establecer la frecuencia de revalidación de los procedimientos de limpieza, será justificada y documentada en el Plan maestro de validación.

17.2 Se establecerá una frecuencia para la revalidación de los procesos de limpieza manual mayor que para los automatizados.

17.3 Los cambios en el procedimiento de limpieza, que pudieran afectar o modificar su desempeño, requieren de una revalidación del proceso.

17.4 Los cambios que requieren revalidación de los procesos de limpieza, serán definidos en el protocolo de validación.

18. BIBLIOGRAFÍA.

18.1 Supplementary guidelines on Good Manufacturing Practices: Validation, Appendix 3 Cleaning Validation. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fortieth report*, Geneva, World Health Organization, 2006. (WHO Technical Report Series 937), Annex 4.

18.2 FDA, Guide to Inspections of Validation of Cleaning Processes, 1993.

18.3 Guidance on aspects cleaning validation in active pharmaceutical ingredient plants. December 2000. APIC.

18.4 Pharmaceutical Inspection Convention, Recommendations on Validation Master Plan, Installation and Operational Qualification, Non-Sterile Process Validation and Cleaning Validation, 2007.

18.5 Cleaning validation guidelines. (GUI-0028) Health Products and Food Branch. Canada. 2008

18.6 PDA Technical Report No. 49 Points to Consider for Biotechnology Cleaning Validation. 2010

Comité Editorial

Presidente

Dr.C. Rafael B. Pérez Cristiá

Editor Ejecutivo

M.C. Lic. Lisette Pérez Ojeda

Miembros

M.C. Yaquelin Rodríguez Valdés

Dra.C. Celeste A. Sánchez González

Dra C. Diadelys Rémirez Figueredo

Dra. Santa Deybis Orta Hernández

Dra. Loida Oruña Sánchez

Consejo de Redacción

Presidente:

M.C. Ing. Aymé Suárez Torra

Miembros:

Lic. Herminia Díaz Terry

Lic. Eloína Amada Pérez Estrada

M.C. Ing. Carmen Portuondo Sánchez

Tel: (537) 2718645, 2718767

Fax: (537) 2714023

E-mail: cecmmed@cecmmed.sld.cu