

Validación de Limpieza: Extensión Largo de Campaña para una Tómbola de Sellado y Equipos Auxiliares

Magdalena Hernández Figueroa
Maestría en Ingeniería de Manufactura
Mentor: Dra. Miriam Pabón
Departamento de Ingeniería Industrial y Sistemas
Universidad Politécnica de Puerto Rico

Abstracto — La validación de los procesos de limpieza, tiene un rol fundamental en la reducción de contaminación en los equipos de fabricación industrial de medicamentos. La misma nos ayuda a demostrar que nuestros procedimientos de limpieza son adecuados para remover los residuos de ingrediente activo y evitar la proliferación de crecimiento microbiano, para asegurar que los equipos pueden utilizarse de forma segura para fabricar el próximo producto. Largo de campaña se define como la cantidad de lotes que se pueden realizar de forma consecutiva antes de realizar una limpieza completa del equipo. Se requiere la realización de una corrida de validación (ejecución de los muestreos) con resultados satisfactorios para extender la campaña de un equipo. Los niveles de aceptación son pre-determinados siguiendo estándares de calidad establecidos por la compañía. Los mismos nos dan las especificaciones necesarias para realizar las validaciones de limpieza. Para los niveles se establecerán criterios de aceptación para crecimiento microbiano y para la determinación de ingrediente activo.

Términos Importantes — Crecimiento Microbiano, Ingrediente Activo, Largo de Campaña, Validación de Limpieza.

INTRODUCCIÓN

El objetivo principal para la extensión de largo de campaña para el equipo tómbola de sellado, utilizado para la manufactura de productos para dosificación sólida, es extender la campaña de 36 lotes o 19 días, a 65 lotes o 30 días, lo que ocurra primero.

Al realizar esta ejecución se demostrará que el procedimiento de limpieza para el equipo es capaz

de eliminar todo residuo de ingrediente activo y crecimiento microbiano del proceso a un nivel de aceptación pre-determinado, siguiendo los Estándares de Calidad de la compañía que se estudiará en este proyecto.

Se realizarán limpiezas parciales entre lotes, para garantizar la operación del equipo a sus niveles óptimos sin comprometer la calidad del producto. El aumentar el tamaño de lote ayuda a:

- Reducir la cantidad de limpieza completa entre campañas (14 horas).
- Incrementar el porcentaje de absorción mensual.
- Minimizar la utilización de agentes de limpieza.
- Minimizar el tiempo de esperar para la próxima etapa de procesamiento del lote.

TRASFONDO

El objetivo principal de los procesos de limpieza en la industria farmacéutica es reducir la posibilidad de contaminación cruzada, asegurando que los posibles restos residuales en los equipos de fabricación estarán por debajo de un umbral de seguridad establecido [1].

Validación de Limpieza

La validación de limpieza busca como objetivo poder garantizar que los parámetros establecidos de tiempo y agentes de limpieza son los indicados para eliminar todo tipo de residuo del equipo y garantizar que el mismo no es un punto de proliferación de crecimiento microbiano.

Los puntos claves a tener en cuenta al realizar la validación de limpieza son:

- Desarrollar procesos de limpieza capaces de limpiar hasta el estándar práctico más bajo, y dentro del umbral de limpieza visual.
- Utilizar un enfoque en los productos fabricados en equipos compartidos (con procesos y productos de limpieza comunes), asegurándose de tener en cuenta los límites de limpieza permitidos, la solubilidad y la facilidad de limpieza.
- Desarrollar correctamente el proceso de limpieza antes de empezar la validación.
- Identificar los parámetros críticos del proceso (concentración del agente de limpieza, mecanismo de acción, temperatura y tiempo).
- Identificar todos los componentes del equipo que se deben desmontar.
- Asegurar que cualquier fallo en la limpieza completa por parte de los operadores, se registra como una desviación de procesos.
- Asegurar que todo el personal relevante está correctamente adiestrado, y se evalúa su competencia para actividades críticas como el desmontaje y limpieza de equipos mediante demostraciones prácticas.

Proceso de Limpieza

El proceso de limpieza reduce los residuos, lo cual no significa que los elimine por completo. Lo que se busca es disminuir el contenido de residuos hasta un límite pre-establecido para poder demostrar la efectividad del proceso anteriormente validado. Una parte fundamental es establecer el nivel bajo el cual no signifique un riesgo al consumidor final.

Se busca que al realizar la limpieza disminuya la cantidad de residuos en la superficie del equipo ya que son potenciales vectores de transmisión de residuos de un producto a otro.

Para una tómbola de sellado se realiza la limpieza manual. En la misma los operadores siguen una hoja de cotejo la cual se ejecuta paso a paso garantizando que se cumplan los tiempos validados para el equipo. De esta manera se puede establecer una estandarización en los pasos a seguir aunque es posible que el factor humano influya en

los resultados finales. No todos los operadores realizan la acción de la misma forma, y hay la posibilidad de desviaciones en el proceso de ejecución de la limpieza completa para la tómbola de sellado.

La limpieza manual se puede definir como la aplicación de una acción mecánica por parte de un operador que usa herramientas y productos de limpieza para limpiar una superficie o equipo.

El resultado obtenido luego de la limpieza depende directamente de la aplicación correcta y el seguimiento estricto de los procedimientos de limpieza establecidos.

La ventaja principal de este tipo de limpieza es que está dirigida a las áreas críticas del equipo que son de difícil acceso. La mayor desventaja es que depende completamente del operador y sus habilidades para la reproducibilidad de la limpieza.

El proceso de limpieza lleva consigo una serie de pasos para poder alcanzar la limpieza completa del equipo. En la tabla 1 se presentan los pasos a seguir para llevar a cabo la limpieza manual para la tómbola de sellado.

Tabla 1
Proceso de Limpieza para la Tómbola de Sellado

No. Paso	Descripción
1	Asegurarse que el equipo está libre de producto.
2	Desmontar las piezas más pequeñas del equipo.
3	Pre-enjuagar las piezas y la tómbola con agua potable.
4	Lavar las piezas y la tómbola pre-enjuagadas con la solución de detergente.
5	Enjuagar las piezas y la tómbola con agua potable caliente.
6	Enjuagar las piezas y la tómbola con agua purificada.
7	Secar las partes más pequeñas del equipo y la tómbola de sellado con aire comprimido.
8	Rociar Alcohol Isopropil al 70% al equipo y secar las piezas más pequeñas utilizando un paño (<i>lint cloth</i>).
9	Realizar la inspección visual por el supervisor de turno.
10	Montar las piezas en la tómbola de sellado.

En las operaciones de limpieza, el resultado final depende de cuatro factores interrelacionados agrupados en el Círculo de Sinner [2]. Estos se muestran en la Figura 1.

Los factores que debemos tener en cuenta al realizar la limpieza son:

1. Acción mecánica
2. Acción química
3. Tiempo
4. Temperatura

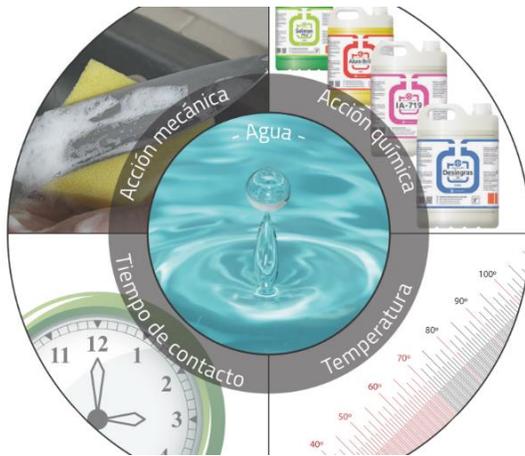


Figura 1
Círculo de Sinner

Estos factores son variables. Si uno de ellos disminuye, se compensa con uno o varios de los restantes para poder eliminar la suciedad. La relación entre cada uno de los factores depende de la limpieza y de como se dé la interacción entre cada uno de estos factores [3].

El tiempo se define como el tiempo de contacto de la solución limpiadora (producto) con la superficie a limpiar. A mayor tiempo, mayor efectividad; pero también mayor consumo. Debe ser seleccionado en función del tipo de residuo y agentes químicos.

La acción mecánica es la manera cómo se elimina la suciedad, ya sea con una máquina o manualmente.

La temperatura dependerá de si se utiliza agua caliente o fría. A mayor temperatura, mayor efectividad higiénica. Pero a mayor temperatura, también hay mayor consumo energético.

El efecto químico se refiere a la cantidad de producto a utilizar, lo cual dependerá del tipo de suciedad y material. A mayor concentración, habrá una mayor acción; pero por otro lado tendrá un mayor consumo e impacto medioambiental. Este es un factor básico y esencial en todas las tareas de limpieza, y mientras más adecuada sea su dosificación, se podrán reducir mejor los otros factores.

Largo de Campaña

El largo de campaña es definido por la cantidad de lotes que se pueden manufacturar de forma consecutiva antes de realizar una limpieza completa. Para validar y/o extender largo de campaña se requiere realizar una corrida. En la misma, se toman muestras de crecimiento microbiano e ingrediente activo.

Se utilizan diversos criterios de aceptación los cuales nos ayudan a determinar si el largo de campaña puede ser extendido en la tómbola de sellado y la efectividad de una validación de limpieza. Los mismos dependen del criterio que se requiera determinar, entiéndase criterios visuales, químicos y microbiológicos.

Primero se determina que el equipo cumpla con los criterios de aceptación visuales. Este criterio de aceptación es muy importante ya que es aprobado antes de proceder a tomar muestras. En el mismo se evalúa que se cumpla con los siguientes aspectos:

- El equipo esté libre de residuos de ingrediente activo y/o agente de limpieza
- No haya acumulación, ni residuo de agua en la superficie del equipo
- No haya presencia de material extraño en la superficie del equipo

Es sumamente importante que cada una de las piezas sea inspeccionada cuidadosamente antes de tomar alguna acción y/o proceder con el muestreo. Esto ayudará a poder identificar si las piezas están debidamente lavadas y aptas para poder realizar la validación de forma exitosa.

El siguiente criterio de aceptación es muestreo para determinar crecimiento microbiano. El

crecimiento microbiano puede definirse como el aumento de los constituyentes celulares. El recuento de microorganismos viables en placa se basa en la formación de una colonia a partir de cada célula viable, utilizando como soporte medios agarizados de Placa Petri [4]. El mismo es utilizado para determinar que la limpieza no prolifera el crecimiento de microorganismos y puede ser liberado para el procesamiento de lotes comerciales. Este criterio de aceptación debe cumplir con dos parámetros muy importantes.

- No más de 30 cfu/ 25cm²
- No microorganismos que sean objetables

Estos parámetros son muy importantes. El área del equipo es grande por lo que solo se toma una muestra representativa de 25 cm² del equipo. Debido a que el área de superficie muestreada es de 25cm², se determina que en la misma no puede haber más de 30 colonias de microorganismos.

El cuarto de proceso está a temperatura, presión y humedad relativa controlada, por lo que la proliferación de crecimiento microbiano en los equipos es mínima. El material del equipo influye en el muestreo ya que por ser *Stainless Steel 316* ayuda a que no haya acumulaciones que afecten este parámetro, al igual que la forma ovalada sin áreas irregulares.

El segundo parámetro es determinar que el crecimiento microbiano, si hubiera alguno, no sea objetable. Si es objetable no se puede procesar los lotes y se debe proceder a realizar otra limpieza completa en el equipo para así determinar si está apto para producción comercial.

Un organismo objetable es uno que puede causar la alteración o degradación del producto, lo que lo hace menos efectivo. La Administración Federal de Drogas y Alimentos (FDA por sus siglas en inglés), dice que "se deben establecer procedimientos escritos apropiados para prevenir los microorganismos objetables en los medicamentos que no requieren ser estériles [5]" y que "se deben realizar pruebas de laboratorio apropiadas en cada lote de medicamentos

requeridos para estar libres de organismos objetables [6]."

Un fabricante puede detectar organismos objetables en su producto por las siguientes pruebas:

- Realización de pruebas para microorganismos específicos como se describe en USP 62 se realiza de forma rutinaria para probar la presencia de microorganismos específicos como *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, bacterias gram negativas tolerantes a la bilis, especies de *Clostridia*, especies de *Salmonella* y / o *Candida albicans*. En el caso de la prueba USP 62 [7], la muestra se enriquece primero inoculando en caldo de digestión de soja Casien (SCDA), u otro medio neutralizante apropiado, y luego se vierte en agares selectivos para determinar la presencia de microorganismos específicos / objetables.
- Identificar todas las colonias sospechosas que crecen en placas de agar utilizadas en las pruebas de enumeración de microbios. En la USP <61> [8] nos detalla que se utilizan las siguientes pruebas: (1) Recuento microbiano aeróbico total (TAMC). Igual al número de UFC encontrados con el uso de agar de digestión con caseína de soja. Si las colonias de hongos son evidentes, se cuentan y se incluyen en TAMC. (2) Recuento total de mohos y levaduras combinadas (TYMC). Igual al número de UFC que se encuentran utilizando *Sabouraud Dextrose Agar*. Si las colonias de bacterias son evidentes, se cuentan y se incluyen en TYMC.
- Realizar un análisis de riesgo para determinar qué organismos serían objetables y luego diseñar un plan para detectarlos.

El último criterio de aceptación que se evaluará es cumplir con el nivel de aceptación de residuo de ingrediente activo en la superficie del equipo. Este criterio tiene que cumplir con un nivel no mayor a 2.5 µ/cm². Este límite se obtiene a base de calcular cuánto es el residuo que puede quedar de un

producto al comienzo del próximo lote. El criterio de aceptación nos ayuda a poder determinar cuan eficiente es la limpieza para eliminar la mayor cantidad de residuos para evitar la contaminación cruzada.

El criterio de aceptación se calcula a partir de la dosis mínima entre la cantidad de tabletas que se pueden tomar al día por el peso de la tableta. Este parámetro es muy importante para poder darle disposición a los lotes que vayan a ser procesados en el equipo. Aunque, la tómbola de sellado se utiliza para la familia de productos OTC es necesario hacer este tipo de pruebas de ingrediente activo. La misma se realiza utilizando un hisopo pre-tratado.

Para poder obtener el recobro del ingrediente activo se sumerge dos hisopos en etanol y luego se realiza el muestreo utilizando un hisopo de arriba para abajo realizando diez repeticiones y luego el otro hisopo se mueve de izquierda a derecha realizando diez repeticiones. Se colocan ambos hisopos en un frasco transparente, el cual esta previamente identificado con el equipo y punto de muestreo y se lleva al laboratorio de química para ser analizado.

Equipo Tómbola de Sellado

La aplicación de sellado a la tableta es usualmente un sello que previene la penetración de humedad a la tableta comprimida. Este tipo de cobertura es sumamente importante ya que es la primera capa que tiene la tableta luego de pasar por compresión.

El equipo utilizado en la validación es una tómbola para sellar las tabletas. Este equipo contiene unas aspas que ayudan a mover el lecho de tabletas en círculos. Estas aspas ayudan a crear una cascada de movimiento constante lo cual favorece ya que el sellado de las tabletas sería uniforme entre ellas.

En la parte posterior de la tómbola se encuentra el tanque de solución. En el mismo se encuentra la solución a ser aplicada en las tabletas. Ver la Figura 2. Esta solución está en constante agitación para

evitar que su viscosidad cambie y este fuera de los parámetros establecidos en la carta del producto.

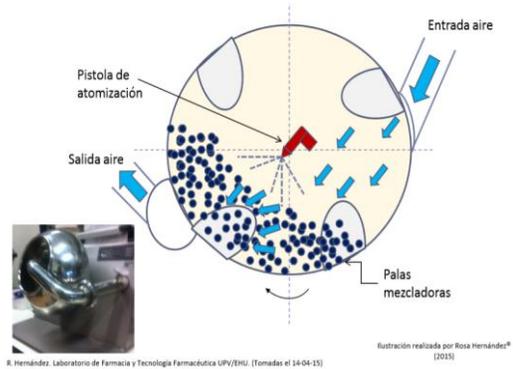


Figura 2
Lecho de Tablet

METODOLOGÍA

Para la realización del Proyecto se necesitan una serie de acciones y/o tareas a ser completadas antes, durante y después de la corrida de validación.

Estas acciones ayudan a tener control de la validación y ser eficaces en su ejecución. Para determinar la viabilidad de la extensión de campaña se requiere cumplir y establecer principalmente las estrategias de disposición de los lotes y el impacto en la producción. Los pasos a seguir se ilustran en la Figura 3.



Figura 3
Tareas Requeridas para la Validación

RESULTADOS

Luego de haber realizado el muestreo se obtuvieron los resultados finales para determinar si la corrida es reproducible.

No se generaron desviaciones ni incidentes durante la validación. Se cumplió con el criterio de aceptación en la prueba de crecimiento microbiano y recobro de ingrediente activo.

Tabla 2
Resumen del Producto

Producto	Cantidad de Lotes	Días de Campaña
OTC 1	64	29

Las pruebas para Microbiología y Activo fueron tomadas utilizando los métodos por el laboratorio de la compañía asignada. Los criterios de aceptación fueron robustos y se cumplieron a cabalidad.

Se realizó la inspección visual, la cual fue aprobada con resultados satisfactorios. Las pruebas de crecimiento microbiano cumplieron con el criterio de aceptación 30 cfu/25cm² en los puntos de muestreo de la tómbola de sellado y la chorrera de descarga provistos en la Tabla 3.

Tabla 3
Resultados de Crecimiento Microbiano

Tómbola de Sellado	
Punto de Muestreo	Resultado Obtenido
Superficie Interna	0 cfu/25cm ²
Aspas (<i>Baffles</i>)	0 cfu/25cm ²
Control Negativo	0 cfu/plate
Chorrera de Descarga	
Superficie Interna	0 cfu/25cm ²

La prueba para determinar residuo de ingrediente activo cumplió con el criterio de aceptación 2.5µ/cm² en los puntos de muestreo de la tómbola de sellado y la chorrera de descarga provistos en la Tabla 4.

Tabla 4
Resultados de Residuo de Ingrediente Activo

Tómbola de Sellado	
Punto de Muestreo	Resultado Obtenido
Superficie Interna	< 0.4 µ/cm ²
Aspas (<i>Baffles</i>)	< 0.4 µ/cm ²
Blanco	< 0.4 µ/cm ²

Chorrera de Descarga	
Superficie Interna	< 0.4 µ/cm ²

CONCLUSIÓN

Obteniendo los resultados documentados en la Tabla 3 y Tabla 4 se determina que se puede extender el largo de campaña para la tómbola de sellado y la chorrera de descarga de 36 lotes y/o 19 días, a 64 lotes y/o 29 días. Estos resultados determinan que el procedimiento de limpieza es efectivo para evitar la proliferación de crecimiento microbiano y previene la contaminación cruzada de un lote a otro.

El extender el largo de campaña aumenta en un 78% la producción de lotes en el equipo antes de realizar una limpieza completa. Este porcentaje ayuda a incrementar la absorción de 28 lotes adicionales a los que se realizaban anteriormente. De esta manera se ayuda a evitar detener el proceso para suplir la necesidad de los equipos de revestimiento de tabletas a la próxima etapa de producción.

Se reduce la cantidad de limpiezas completas en el equipo de 2 a 1 al mes. Esto mejorando en un 50% la eficiencia en el procesamiento en el cuarto de sellado.

Estas mejoras ayudan a incrementar la producción en el área de manufactura al tener más eficiencia en el piso y poder acelerar la producción mensual.

RECOMENDACIONES FUTURAS

Se recomienda asignar tres operadores para minimizar el tiempo de limpieza del equipo. Esto ayudará a reducir el tiempo de lavado de 14 horas a 9 horas. En consecuencia se podrían producir más lotes mensuales.

Otra mejora sería incrementar el largo de campaña a 35 días. Esto ayudaría a tener la viabilidad de lavar a los 30 días o la primera semana del próximo mes y tener más capacidad de jugar con la acomodación de los lotes y la disponibilidad de más lotes para el área de revestimiento.

REFERENCIAS

- [1] Asesoría Industrial Farmacéutica. (2018). *Puntos claves en la validación de limpieza* [Online]. Disponible: <https://www.fernandotazon.com.es/2018/11/01/puntos-clave-en-la-validacion-de-limpieza/>.
- [2] J. Criado-Álvarez. (2017). “Calidad del agua ¿importa? ¡Claro que sí!” in *El autoclave: El blog de la limpieza, desinfección y esterilización de dispositivos sanitarios* [Online]. Disponible: <https://elautoclave.wordpress.com/2017/04/23/calidad-del-agua-importa-claro-que-si/>.
- [3] Agustín. (2016). “El círculo de Sinner y la relación de los cuatro factores del lavado,” *EnSeco blog* [Online]. Disponible: <https://www.ienseco.com/single-post/2016/11/13/El-círculo-de-Sinner-y-la-relación-de-los-cuatro-factores-del-lavado>.
- [4] H. Cerra, M. C. Fernández, C. Horak, M. Lagomarsino, G. Torno and E. Zarankin. (2013). *Manual de Microbiología aplicada a las industrias farmacéutica, cosmética y de productos médicos* [Online]. Disponible: <http://www.aam.org.ar/descarga-archivos/manual-microbiologia-aplicada.pdf>.
- [5] US Food and Drugs Administration. (2018). *CFR - Code of Federal Regulations Title 21, (21 CFR 211.113)* [Online]. Disponible: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=211.113>.
- [6] US Food and Drugs Administration. (2018). *CFR - Code of Federal Regulations Title 21 (21 CFR 211.165)* [Online]. Disponible: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=211.165>.
- [7] The United States Pharmacopeia. (2011). *<62> Microbiological Examination of Nonsterile Products: Tests for Specified Microorganisms* [Online]. Disponible: <http://www.accugenlabs.com/usp-61-usp-62-harmonized-microbial-enumeration-specified-organisms-testing.html>.
- [8] The United States Pharmacopeia. (2011). *<61> Microbiological Examination of Nonsterile Products: Microbial Enumeration Tests* [Online]. Disponible: <http://www.accugenlabs.com/usp-61-usp-62-harmonized-microbial-enumeration-specified-organisms-testing.html>.