

## 1. INTRODUCCION

La implementación de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) busca garantizar la calidad del producto farmacéutico, de manera consistente y controlada para evitar, entre otros riesgos, la contaminación cruzada en el proceso productivo. (Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 1160 de 2016, por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura y las Guías de Inspección de Laboratorios o Establecimientos de Producción de Medicamentos, para la Obtención del Certificado de Cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura. Anexo No. 1).

Una de las estrategias enmarcadas en las BPM para controlar el riesgo de contaminación es la validación de limpieza de áreas, equipos e implementos utilizados en la fabricación de medicamentos, con base en procedimientos adecuados y estandarizados de limpieza y sanitización.

La validación de limpieza es la evidencia documentada que establece que los procedimientos de limpieza retiran residuos a niveles aceptables de carga microbiana, residuos de producto y residuos de detergente u otros agentes utilizados en el procedimiento de limpieza.

La presente guía es un documento orientador para la industria farmacéutica y presenta una alternativa para efectuar validaciones de limpieza. Otras alternativas pueden ser utilizadas siempre y cuando satisfaga las regulaciones vigentes.

## 2. OBJETIVO

El objetivo de esta guía es orientar el desarrollo adecuado de las actividades de validación de limpieza en plantas farmacéuticas, plantas de suplementos dietarios y plantas de productos fitoterapéuticos.

## 3. ALCANCE

Esta guía proporciona los puntos a considerar en la validación de limpieza y es aplicable a fabricantes de productos farmacéuticos, suplementos dietarios, y productos fitoterapéuticos interesados en la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura otorgada por el Invima.

## 4. DOCUMENTOS DE REFERENCIA / MARCO LEGAL O NORMATIVO:

1. SALAZAR MACIAN, Ramón. Cualificación y validación – Elementos básicos de la calidad y la productividad. Tema 17 “Validación métodos de limpieza. 1995, p. 675 – 718.
2. MINISTERIO DE LA PROTECCION SOCIAL. Resolución 3028 de 2008 por medio de la cual se definen las áreas técnicas de producción de los establecimientos farmacéuticos y se establecen otras disposiciones. 2008.
3. PARENTERAL DRUG ASSOCIATION, PDA. Technical report No. 29. Points to consider for cleaning validation, 1998.
4. FOURMAN G, Mullen M. Determining cleaning validation acceptance limits for pharmaceutical manufacturing operation. Pharmaceutical Technology. Vol 54, 1993.
5. EUROPEAN MEDICINES AGENCY, EMA. Guideline on setting health-based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different products in shared facilities, 2016.
6. WHO Expert Committee on specifications for Pharmaceutical Preparations. Technical report series 1019. Fifty-third report. Annex 3. Appendix 3. Cleaning validation, 2019.
7. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Technical report series 1033. Fifty-fifth report. Annex 2. Points to consider when including Health-Based exposure limits (HBEL<sub>s</sub>) in cleaning validation, 2021.
8. PIC/S Pharmaceutical Inspection Convention. Pharmaceutical Inspection Co-operation scheme. Recommendations on validation master plan. Installation and operational qualification. Non-sterile process validation and cleaning validation, 2004.

9. PARENTERAL DRUG ASSOCIATION, PDA. Technical report No. 49. Points to consider for biotechnology cleaning validation., 2010.
10. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, FDA. Guide to inspections validation on cleaning processes: <https://www.fda.gov/validation-cleaning-processes-793...> 2014.
11. HEALTH-CANADA. Cleaning validation guide (GUI-0028): <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/compliance-enforcement/good-manufacturing-practices/validation-cleaning-validation-guidelines-guide-0028/document.html> 2021.
12. Quascenta Pte. Ltd. Cleaning Validation Simplified. (20 de abril de 2022). [www.cleaningvalidation.com](http://www.cleaningvalidation.com)
13. WALSH A, et al. An ADE-Derived scale For Assessing Product Cross-Contamination Risk in shared facilities. Pharmaceutical online. 2017

## 5. DESARROLLO

### 5.1 PRERREQUISITOS

#### 5.1.1 Procedimiento operativo estándar de limpieza.

Antes de realizar la validación de limpieza, el procedimiento de limpieza debe estar estandarizado de manera que se hayan determinado con exactitud aspectos como:

- El tipo de limpieza a utilizar (radical u ordinaria) y su frecuencia.
- Los utensilios que se van a utilizar, paños o telas y cepillos que no liberen fibras.
- Las concentraciones y cantidades de agentes de limpieza.
- Los volúmenes o cantidades del agente de remoción inicial de contaminantes, enjuague final y purga, los cuales pueden ser: agua potable, agua purificada, agua para inyección, vapor limpio o aire comprimido limpio.
- El tiempo de contacto de los agentes de limpieza tales como detergentes, jabones, sanitizantes o detergentes sanitizantes, con la superficie a limpiar.
- La temperatura a la que deben estar los agentes de limpieza y los solventes de enjuague.

El procedimiento estandarizado debe garantizar que se alcanza una limpieza correcta. Para lo anterior deben combinarse adecuadamente parámetros tales como:

- Energía mecánica: frotamiento de superficies, uso de sistemas de presión, aspiración o ultrasonidos.
- Energía química y fisicoquímica: uso de agua, detergentes u otro tipo de sustancias químicas.
- Energía térmica: la energía química y fisicoquímica pueden verse incrementadas por la acción de la temperatura. Sin embargo, el uso excesivo de altas temperaturas puede ser contraproducente (puede producirse caramelización de azúcares, coagulación de proteínas y otros posibles efectos).

Además, deben tenerse en cuenta factores como:

- La superficie de contacto con el producto: en particular considerar el material de la superficie a limpiar, si se trata de un equipo y éste es único o son varios equipos idénticos; si dichos equipos son dedicados o polivalentes; y si es un equipo individual o varios equipos en ruta.
- El proceso de fabricación: esto es, considerar si se realiza fabricación por lote o por campaña y si tales procesos son procesos asépticos o no.
- Forma farmacéutica y composición del producto.
- Agente contaminante a eliminar como: detergente, sanitizante, principio activo empleado en el proceso productivo y/o microorganismos.

Una vez identificados estos factores, se debe establecer un método de limpieza adecuado de tipo manual, semiautomático o automático y documentar adecuadamente el procedimiento estandarizado.

Este procedimiento debe estar redactado de manera clara y legible y debe incluir todas las etapas desde la preparación de los agentes de limpieza hasta el momento en el que el equipo o la superficie a limpiar se

consideran limpios y se puede colocar el rótulo de “limpio”.

Así mismo, el procedimiento debe contar con los formatos adecuados que permitan registrar la verificación de la preparación de los agentes de limpieza y los demás aspectos de la limpieza mencionados anteriormente.

Tanto el procedimiento de limpieza como los registros correspondientes deberán seguirse fielmente en la validación de limpieza y en el uso.

El personal que realiza la limpieza debe estar debidamente capacitado para esta labor, con el fin de que ejecuten los procedimientos adecuadamente. Esta capacitación debe estar registrada y/o documentada.

Los procedimientos de limpieza de equipos deben estar estandarizados y deben ser reproducibles, si estos procedimientos son manuales, su ejecución se debe verificar periódicamente, con el fin de garantizar que las instrucciones que quedaron por escrito se estén llevando a cabo tal como se indica.

#### **5.1.2 Capacitación de personal.**

El personal que interviene en los procesos de limpieza debe estar formado en buenas prácticas de manufactura, en normas de higiene y capacitado en los procedimientos de limpieza que van a ser objeto de la validación. Los registros de capacitación deben estar disponibles.

#### **5.1.3 Selección del agente de limpieza.**

Los agentes de limpieza se deben seleccionar de acuerdo con su uso previsto y facilitar el proceso de limpieza, teniendo en cuenta su eficacia, composición y la eliminación de sus residuos a un nivel aceptable.

Se debe documentar y justificar la selección del agente de limpieza, el cual debe ser aprobado por el área encargada. Las bases de la justificación incluyen, entre otros:

- Espectro de acción.
- Concentración.
- Características químicas.
- Posibilidad de combinación con otros agentes de limpieza.
- La solubilidad de los residuos a eliminar.
- La fórmula cuali-cuantitativa.
- Las superficies a limpiar.
- La seguridad del agente de limpieza.
- La facilidad de eliminación, detección y cuantificación.
- Los atributos del producto farmacéutico, por ejemplo, viscosidad y tendencia a formar espuma.
- Las recomendaciones del fabricante.
- Que sea fácil de adquirir en el mercado.
- Que el método de análisis para su cuantificación y detección esté disponible.
- Que no deje residuos.
- Que el proveedor esté calificado.
- Método de preparación.

#### **5.1.4 Validación del sistema de agua.**

Teniendo en cuenta que el agua es uno de los agentes que interviene en los procedimientos de limpieza, es necesario contar con la validación de este sistema, según corresponda: agua purificada, agua para inyección o vapor puro, con el fin de garantizar la calidad de agua utilizada en la limpieza.

#### **5.1.5 Listado de equipos vs. equipos calificados.**

Todos los equipos involucrados en la fabricación de los productos deben estar calificados antes de ejecutar la validación de limpieza.

### **5.1.6 Líneas de fabricación.**

Todos los equipos deben estar incluidos en la validación de limpieza. Para realizar el proceso de validación, se deben identificar y listar todas las rutas, líneas o trenes de fabricación incluyendo los implementos utilizados en la dispensación del principio activo. Debe tenerse un listado de todas las líneas de fabricación con los equipos que componen cada línea, de esta forma se garantiza que no queden equipos sin su limpieza validada.

### **5.1.7 Objetivo y alcance.**

Cada establecimiento debe definir claramente qué se pretende en cada validación de limpieza, e indicar en forma específica en el alcance, los equipos a los que se les va a validar la limpieza, el área de producción a la que pertenecen, así como, la ubicación del establecimiento.

### **5.1.8 Análisis de riesgo**

El análisis de riesgo es una herramienta que permite definir el orden en que se deben hacer las validaciones de limpieza en cada línea o ruta de producción. Se sugiere elaborar análisis de riesgo por medio de matrices de riesgo para:

- Selección de peores casos A y B.
- Puntos de muestreo y tipos de muestreo.

### **5.1.9 Determinación del peor caso en líneas de fabricación.**

La validación de limpieza se puede hacer utilizando como herramienta la “matriz de peor caso”. El peor caso A es el producto que más contamina y el peor caso B es el producto más susceptible de contaminarse. A continuación, se orienta sobre cómo seleccionarlos:

#### ***5.1.9.1 Selección del producto peor caso A.***

1. Listar los principios activos que son fabricados en la ruta o el tren de fabricación a validar con el fin de elaborar una matriz de peor caso, la cual se hace de la siguiente forma: Un equipo interdisciplinario debe escoger, ponderar y justificar los factores que se van a evaluar para la selección del peor caso. Entre otros, se consideran los siguientes factores:
  - Dosis terapéutica.
  - Toxicidad (DL<sub>50</sub>).
  - HBEL o límite de exposición basado en salud (Health-Based Exposure Limit por sus siglas en inglés).
  - Dificultad de limpieza del producto.
  - Solubilidad.
  - Tamaño de lote.
  - Clasificación farmacológica del producto.
  - Frecuencia de fabricación.
2. Una vez seleccionados los factores que se van a evaluar en la matriz de riesgo, a cada factor se le asigna un porcentaje de importancia que debe ser justificado. A continuación, se califica cada factor para cada principio activo. Luego, se suman los valores obtenidos por principio activo para obtener un resultado final.
3. El resultado numérico de la matriz, indica el orden en que se debe validar la limpieza de los diferentes principios activos que se fabrican. El valor más alto corresponde al peor caso A. Si se encuentran dos principios activos con el mismo valor deberá justificarse racionalmente cuál de los dos será el peor caso, por ejemplo, de acuerdo con la cantidad de lotes fabricados.

Se debe garantizar que todos los equipos queden cubiertos en alguna de las matrices de peor caso establecidas.

Para mayor claridad en el anexo No.1 matriz peor caso, se presenta un ejemplo de la utilización de esta herramienta.

#### **5.1.9.2 Selección del producto peor caso B.**

La selección del peor caso B se realiza de forma análoga a como se seleccionó el peor caso A. Un equipo interdisciplinario debe escoger, ponderar y justificar los factores que se van a evaluar para la selección del peor caso B. Entre otros, se consideran los siguientes factores:

- Tamaño de lote de producto B
- Peso de la dosis de producto B
- Tiempo de tratamiento ordenado por el médico de producto B
- Numero de dosis al día de producto B.

No es necesario fabricar este producto, solo es necesario determinarlo para calcular el límite de aceptación.

#### **5.1.10 Determinación de criterios de aceptación.**

El límite de limpieza o límite de aceptación es la máxima cantidad permitida de contaminante que puede haber en una superficie para que esta sea considerada limpia. Este parámetro debe ser calculado al menos por tres métodos diferentes.

Algunos de los métodos utilizados para determinar criterios de aceptación son:

- Método de la dosis terapéutica <sup>(4)</sup>
- Método de la dosis toxica <sup>(3)</sup>
- Método de las 10 ppm <sup>(4)</sup>
- Método visual <sup>(4)</sup>

Para el cálculo del límite de limpieza es necesario conocer con anterioridad, el área superficial de los equipos que están en contacto directo con el producto (principio activo). Para esto se debe disponer de un anexo complementario a la validación en donde se refleje la diagramación esquemática de cada uno de los equipos y el cálculo de sus áreas.

Por ejemplo, para un tanque cilíndrico el cálculo del área es:

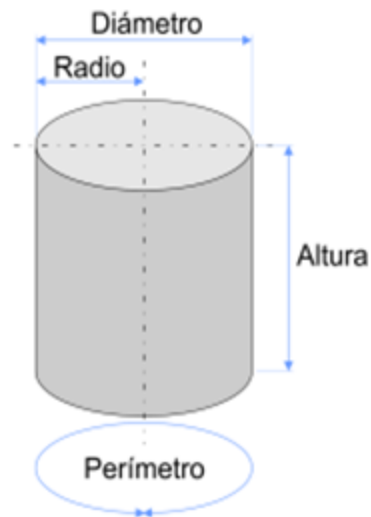
$$\text{Área de la base (círculo)} = \pi r^2$$

$$\text{Área del cilindro} = \pi r^2 h$$

Siendo  $\pi$ : constante equivalente a 3,1416

r: radio

h: altura



A continuación, se explica cómo se obtienen los límites de limpieza utilizando los métodos mencionados:

#### 5.1.10.1 Método de la dosis terapéutica. <sup>(3)</sup>

Se basa en la cantidad de contaminante del producto fabricado (peor caso A) que puede estar presente en la dosis diaria del producto que se va a fabricar posteriormente en el equipo (peor caso B). La cantidad de contaminante A debe ser inferior a una fracción determinada de su dosis terapéutica (1/SF), siendo SF un factor de seguridad y varía en función del tipo de medicamento (ver tabla 1).

Tabla No. 1. Factor de seguridad según la forma farmacéutica.

| Forma de dosificación               | Factor de seguridad (SF) |
|-------------------------------------|--------------------------|
| Compuestos de investigación         | 10.000 - 100.000         |
| Productos parenterales y oftálmicos | 1.000 - 10.000           |
| Formas sólidas                      | 100 - 1.000              |
| Productos tópicos no oftálmicos     | 10 - 100                 |

Fuente: Good cleaning validation Practices. Destin LeBlanc. [www.cleaningvalidation.com](http://www.cleaningvalidation.com)

El límite de aceptación se calcula con la siguiente fórmula:

$$L.L (mg) = \left( \frac{\frac{D(mg)}{F}}{J} \right) \left( \frac{K}{L(cm^2)} \right) M(cm^2)$$

Donde:

L.L: Límite de limpieza en mg.

D: Dosis terapéutica mínima diaria por ingesta del producto A en mg.

F: Factor de seguridad.

J: Número de unidades máximas diarias que se pueden tomar del producto B de acuerdo con la posología.

K: Tamaño del lote mínimo del producto B en unidades.

L: Área superficial de los equipos compartidos en el proceso en cm<sup>2</sup>.

M: Área de muestreo en cm<sup>2</sup>.



Para mayor claridad en el anexo No. 2 “cálculo del límite de limpieza”, se presenta un ejemplo de estos cálculos.

#### 5.1.10.2 Método de la dosis tóxica. <sup>(3)</sup>

Se utiliza cuando se considera como contaminante el agente de limpieza, el sanitizante, los disolventes o los productos de degradación. También se puede usar para los productos nuevos a los cuales no se les ha establecido la dosis terapéutica.

Para la obtención del límite de limpieza se deben realizar los siguientes cálculos:

$$NOEL (mg) = (DL_{50}) \left( \frac{mg}{kg} \right) (0,0005) P(kg)$$

Donde;

NOEL: Nivel de efectos no observado en mg (No observed effect level- siglas en inglés)

DL<sub>50</sub>: Dosis letal 50 del producto A en animales expresada en mg/Kg

P: Peso promedio de un adulto en Kilogramos

$$MACO(mg) = ADI(mg) \left( \frac{T(mg)}{C(mg)} \right)$$

Donde;

MACO: Máximo remanente permitido (Maximun allowable carryover- siglas en inglés)

T: Tamaño del lote mínimo del producto B en mg

C: Peso de lo consumido al día de B en mg

$$L.L (mg) = \left( \frac{MACO (mg)}{L(cm^2)} \right) M(cm^2)$$

Ver ejemplo en anexo No. 2 “cálculo del límite de limpieza”.

#### 5.1.10.3 Método de las 10 ppm. <sup>(4)</sup>

El contaminante puede ser uno de los productos anteriormente fabricados en la misma línea, un producto de degradación o detergente residual en cantidades que se denominan trazas.

Generalmente se considera aceptable máximo 10 ppm de contaminante A en el producto B, de manera que el límite de limpieza se calcula así:

$$LL (mg) = R \left( \frac{T(mg)}{L(mg)} \right) M(cm^2)$$

$$R=10 \text{ mgA/KgB}$$

Ver ejemplo en anexo No. 2 “cálculo del límite de limpieza”.

#### 5.1.10.4 Método visual. <sup>(4)</sup>

Se ha encontrado que el ojo humano es capaz de detectar la mayoría de los productos en cantidades superiores a 100 µg en un área de 25 cm<sup>2</sup>. Por lo tanto, una vez que se limpia un equipo y dicha limpieza es inspeccionada en forma visual sin encontrar residuos de contaminantes, se establece que el límite de limpieza es de 0,1 mg en un área de 25 cm<sup>2</sup>.

Ver ejemplo en anexo No. 2 “cálculo del límite de limpieza”.

El límite de aceptación o límite de limpieza será el menor valor entre los límites calculados por los diferentes métodos explicados.

Los límites microbiológicos se establecen de acuerdo con las normas internas de cada empresa o de la farmacopea vigente.

#### **5.1.11 Límites de exposición basados en la salud (HBEL) <sup>(5)(13)</sup>**

En este modelo no se tiene en cuenta la DL<sub>50</sub> del principio activo, sino que se evalúan otros factores como el análisis de riesgo de la limpieza y el uso del diseño experimental (calidad desde el diseño) antes de realizar el proceso de validación.

Se deben efectuar estudios de limpieza en una superficie determinada, realizando variaciones en algunos de los factores que afectan la limpieza como la concentración del agente de limpieza, el tiempo de contacto y la temperatura. La evaluación de los resultados de estas interacciones se maneja dentro de un diseño experimental que permita determinar estadísticamente un espacio de diseño y proporcione los rangos de interacción más adecuados de cada factor y así disponer de un método de limpieza que garantice cumplir con los límites de aceptación establecidos.

En este enfoque se contemplan los siguientes conceptos:

- Margen de seguridad: Distancia entre el límite de limpieza y el valor de la traza encontrado. Indica la probabilidad de que el paciente se vea expuesto a la traza
- Máxima transferencia segura (MSC, por su sigla en inglés Maximum safe carry over): cantidad de traza calculada matemáticamente de producto A que puede encontrarse en producto B y afecta a un paciente.
- Máximo residuo seguro en superficie (MSSR, por su sigla en inglés Maximum safe Surface residue): es el cociente de dividir la cantidad de traza en una superficie en contacto entre el total del área de contacto (MSC/Área superficial de equipos).
- Nivel de exposición ocupacional (OEL, por su sigla en inglés Occupational exposure level).
- Banda de exposición ocupacional (OEB, por su sigla en inglés Occupational exposure band).
- Exposición diaria aceptable (ADE, por su sigla en inglés Acceptable daily exposure).
- Exposición diaria permitida (PDE, por su sigla en inglés Permitted daily exposure): este parámetro va a permitir calcular el límite de limpieza aceptable y va a reemplazar la dosis letal 50 (DL<sub>50</sub>) en la matriz de riesgo elaborada para seleccionar peor caso A y peor caso B.
- NOAEL: Dosis más alta a la que no se observó un efecto tóxico o adverso.
- Nivel más bajo de efecto adverso observado (LOAEL, por su sigla en inglés Lowest observed adverse effect level): Dosis más baja en la que no se observó un efecto tóxico o adverso.

#### **5.1.12 Plan maestro de validación.**



El establecimiento debe contar con un plan maestro de validación en el que estén mencionadas las directrices para la ejecución de las validaciones de limpieza, entre otros, debe indicar:

- Estrategia de validación de limpieza.
- Definición de trenes o líneas de producción.
- Definición de contaminantes trazadores.
- Métodos de determinación de límites de aceptación.
- Cantidad de repeticiones del procedimiento de limpieza para poder hacer la validación.
- Contenido del protocolo de validación.
- Contenido del reporte de validación.
- Frecuencia de revalidación.
- Criterios de revalidación.
- Mantenimiento del estado validado.
- Monitoreo periódico de trazas cuando aplique.

#### **5.1.13 Procedimiento de validación de limpieza.**

Debe existir un procedimiento que indique los pasos de la validación, el cual debe formar parte del sistema documental del establecimiento, debe ser aprobado formalmente por el área encargada e incluye como mínimo las siguientes partes:

- Objetivo.
- Alcance.
- Definiciones.
- Responsabilidades de realizar y aprobar el estudio de validación.
- Cronograma de validación.
- Listado del personal que interviene en la limpieza el cual debe estar capacitado.
- Listado de productos, con sus principios activos, indicando los equipos, que comparten rutas de fabricación.
- Referencia a los procedimientos de limpieza a validar.
- Matriz para la selección del peor caso.
- Interpretación y racional de los datos encontrados en la matriz del peor caso.
- Análisis de riesgo para selección de puntos de muestreo.
- Análisis de riesgos complementarios (opcionales).
- Procedimientos de muestreos y el porcentaje de recuperación de cada muestreo.
- Metodologías analíticas validadas.
- Criterios de aceptación, con sus fórmulas y cálculos.
- Flujograma de la ejecución validación.
- Mantenimiento del estado validado.
- Desviaciones.
- Revalidación.
- Anexos.
- Referencia bibliográfica.

### **5.2 MÉTODOS DE MUESTREO**

Existen diferentes métodos de muestreo que se pueden utilizar simultáneamente teniendo en cuenta el tipo de equipo o accesorio a muestrear, dependiendo el punto específico que se quiere trazar. En cada equipo se sugiere utilizar al menos dos tipos de muestreo.

#### **5.2.1 Muestreo para determinación fisicoquímica**

Se deben muestrear puntos críticos que presenten mayor dificultad de limpieza e incluir puntos del equipo que pueden causar contaminación selectiva grave y que afecte una parte pequeña del lote a fabricar posteriormente,

por ejemplo, punzones.

Algunos de los puntos de muestreo sugeridos son:

- Muestreo de superficies en contacto con producto (principio activo): se muestrean superficies con áreas definidas (por ejemplo, 5cm x 5cm) con hisopos humedecidos en agua o en disolvente establecido dependiendo del residuo a determinar.
- Muestreo de agua o disolvente de lavado final.
- Muestreos especiales: para muestreo de puntos críticos de difícil acceso de equipos como tableteadoras, envasadoras encapsuladoras, se puede realizar inmersión de los elementos correspondientes en un volumen conocido de líquido de inmersión y toma de muestras para el control analítico de residuos del contaminante. También se puede realizar por enjuagado (líquidos) o barrido con placebo (sólidos) de elementos dosificadores o elementos como mangueras o tuberías, pasando agua o solvente a través de cada una de las piezas y recogiendo las primeras fracciones para el control analítico de residuos del contaminante.

### **5.2.2 Métodos de muestreo para detectar contaminación microbiológica o por endotoxinas.**

No se recomienda realizar el muestreo microbiológico sobre la misma área de la superficie muestreada para análisis fisicoquímico. Algunos de los puntos sugeridos son:

- Muestreo de superficies en contacto con producto que se puede realizar con hisopos estériles humedecidos en solución salina estéril por frotis sobre un área definida de la superficie (por ejemplo, 5cm x 5cm) con posterior siembra. También se puede realizar el muestreo con placas de contacto como Rodac o Petri film. En casos especiales se sumergen partes del equipo en un volumen conocido de líquido estéril que se puede sembrar directamente o se puede filtrar por membrana con posterior incubación de la misma.
- Muestreo del agua o disolvente de lavado final: se realiza filtración por membrana de 0.45 µm del agua de enjuagado final.
- Muestreo de aire ambiental y de superficies de áreas en contacto directo con producto en el que se pueden utilizar hisopos, placas de contacto o impactación sobre medio sólidos

### **5.2.3 Definición de los puntos de muestreo**

Para definir los puntos de muestreo se tienen en cuenta entre otros los siguientes aspectos:

- El número de puntos debe ser representativo.
- Se deben muestrear superficies internas.
- Muestrear puntos de difícil acceso.
- Considerar superficies de instalaciones, pisos paredes techos, rejillas, entre otros en el caso de que el producto genere contaminación al medio ambiente.
- Se deben identificar todos los puntos, basado en un análisis de riesgo.

## **5.3 METODOLOGÍA ANALÍTICA VALIDADA**

Se debe contar con métodos de análisis para determinación del principio activo peor caso A, y detergente, así como, métodos de análisis microbiológicos debidamente validados, siguiendo los lineamientos de la USP capítulos generales <1225> y <1226>.

Estos métodos deben incluir, además: 1) la determinación del porcentaje de recuperación de las muestras en las distintas superficies que entran en contacto con el producto A, y 2) la estabilidad de las muestras en solución. Como técnicas analíticas para la determinación de trazas de analitos trazadores se pueden utilizar las siguientes:

- Cromatografía líquida de alta eficiencia (UPLC/HPLC)
- Cromatografía de gases
- Espectrofotometría UV en casos excepcionales demostrando el parámetro especificidad.

Como técnicas analíticas para la determinación de trazas de detergentes se pueden utilizar las siguientes:

- Espectrofotometría UV
- IR con transformada de fourier
- Conductividad
- Cromatografía líquida de alta eficiencia (UPLC/HPLC)
- Cromatografía de gases
- Carbono orgánico total (TOC).

Cuando no se pueda utilizar una técnica selectiva o específica para detergentes, se debe sustentar el empleo de un método inespecífico y combinarlo con otros.

El factor de recuperación debe ser tenido en cuenta en el momento de realizar los cálculos de las muestras analizadas.

## 6. EJECUCION DE LA METODOLOGIA DE VALIDACION DE LIMPIEZA

Se debe verificar el cumplimiento de los prerequisites mencionados en la sección 5.1, y la aprobación del protocolo de fabricación.

### Etapas:

- Fabricar el producto peor caso A.
- Ejecutar los procedimientos operativos estándar de limpieza a cada uno de los equipos que componen la línea de producción.
- Realizar el muestreo para análisis fisicoquímico, microbiológico y para detergentes teniendo en cuenta los lineamientos descritos anteriormente.
- Ejecutar los análisis fisicoquímicos y microbiológicos correspondientes, con el fin de cuantificar las trazas de principio activo del peor caso A, detergente y recuento microbiano.
- Repetir estas etapas en el orden descrito al menos 3 veces, fabricando 3 lotes de producto peor caso A.
- Realizar el análisis de datos. Los resultados de trazas de principio activo del peor caso A, detergente y resultados microbiológicos deben ser inferiores a los límites de aceptación calculados de acuerdo con el numeral 5.1.10 "Determinación de criterios de aceptación"
- Elaborar el informe de validación. Se debe conservar la trazabilidad de estándares, cepas, datos primarios, instrumentos, equipos, entre otros.

En el anexo No.3 se presenta un diagrama de flujo que indica las etapas de una validación de limpieza. Por otro lado, realizar los siguientes estudios:

- Tiempo de espera de equipo sucio: determinar el tiempo máximo que puede transcurrir entre la finalización de uso de un equipo y su limpieza.
- Tiempo de espera de equipo limpio: determinar el tiempo máximo para utilizar un equipo después de haberlo limpiado y sanitizado.
- Validación de limpieza por fabricación en campaña: Para algunos casos acorde a lo establecido en la Resolución 3028 del 2008 las campañas deben estar incluidas en la validación de limpieza. Es decir, siempre que se trabaje por campañas se deben validar los diferentes tipos de limpieza.

## 7. INFORME DE VALIDACIÓN

El informe del estudio de validación de limpieza debe contener por lo menos los siguientes aspectos:

- Descripción de la metodología.
- Presentación de resultados.

- Resultado de datos primarios de los muestreos (físicoquímicos y microbiológicos) realizados en las tres corridas, incluyendo trazabilidad de las pruebas realizadas y la ejecución de las mismas.
- Los tres paquetes técnicos o batch record de los lotes de producción utilizados en este estudio.
- Análisis de resultados.
- Desviaciones.
- Conclusiones.
- Emisión del concepto de validación de limpieza.
- Anexos
- Documentos relacionados.

## 8. CONTROL DE CAMBIOS, REVALIDACION y MANTENIMIENTO DEL ESTADO VALIDADO

Cualquier cambio realizado a los procedimientos de limpieza posteriores a la validación, debe ser evaluado por el área de aseguramiento de calidad o su equivalente, considerando su impacto sobre el estado de validación y la calidad de los productos fabricados. Estos cambios se deben documentar de acuerdo con lo establecido en el procedimiento de control de cambios.

Cambios relacionados con: 1) la fabricación de productos nuevos que afecten la matriz del peor caso; 2) los detergentes y/o sanitizantes; 3) las rutas o líneas de fabricación; 4) los equipos empleados en la fabricación; 5) incorporación de equipos nuevos; 6) los procedimientos de limpieza, entre otros, ameritan una revalidación de la limpieza.

Si no ha ocurrido ningún cambio que ocasione la revalidación, ésta se debe ejecutar con una frecuencia determinada a través de un análisis de riesgo.

Se debe mantener la evidencia del mantenimiento del estado validado acorde a lo contemplado en la normatividad vigente.

## 9. VALIDACIÓN DE LIMPIEZA EN PRODUCTOS BIOLÓGICOS

En el caso de productos biológicos, aunque la validación de limpieza sigue las mismas directrices que se contemplan en esta guía, adicionalmente se deben tener en cuenta otros factores como la remoción de medios de cultivo, buffers, soluciones de almacenamiento y residuos celulares. La validación de limpieza debe demostrar que siempre que se aplica el procedimiento de limpieza los residuos se han removido a niveles aceptables.

La fabricación de este tipo de productos por lo general involucra la generación de cultivos celulares, procesos de fermentación bacteriana y purificación para la obtención del principio activo. Posteriormente se desarrolla la formulación, el llenado aseptico y el sellado, para la obtención del producto final. En este caso se diferencian dos validaciones de limpieza; una para el proceso de generación, purificación y obtención del principio activo, y otra para la preparación y envase del medicamento final.

Para profundizar más sobre este tema se sugiere consultar el reporte técnico No 49 de la Asociación de Medicamentos Parenterales (PDA por sus siglas en inglés), sobre los puntos a considerar en la validación de limpieza de productos biotecnológicos. <sup>(9)</sup>

### ANEXO NO. 1. MATRIZ PEOR CASO PRODUCTO A Y PRODUCTO B.

#### MATRIZ PEOR CASO PRODUCTO A.

| VALIDACIÓN DE LIMPIEZA     |     |          |    |      |          |    |      |          |    |      |             |    |     |              |    |     |                  |
|----------------------------|-----|----------|----|------|----------|----|------|----------|----|------|-------------|----|-----|--------------|----|-----|------------------|
| MATRIZ PEOR CASO A         |     |          |    |      |          |    |      |          |    |      |             |    |     |              |    |     |                  |
| NOMBRE DEL PRODUCTO        | IFA | FACTOR 1 | %  | Cal  | FACTOR 2 | %  | Cal  | FACTOR 3 | %  | Cal  | FACTOR N... | %  | Cal | FACTOR N1... | %  | Cal | Total            |
| Producto A 5 mg tabletas   | A1  | 5        | 30 | 1,50 | 4,3      | 20 | 0,86 | 4        | 20 | 0,80 | ...         | 15 | ... | ...          | 15 | ... | 3,2<br>PEOR CASO |
| Producto B 100 mg tabletas | B1  | 4        | 30 | 1,20 | 5,0      | 20 | 1,00 | 4        | 20 | 0,80 | ...         | 15 | ... | ...          | 15 | ... | 3,0              |
| Producto C 200 mg tabletas | C1  | 3        | 30 | 0,90 | 5,0      | 20 | 1,00 | 5        | 20 | 1,00 | ...         | 15 | ... | ...          | 15 | ... | 2,9              |
| Producto D 400 mg tabletas | D1  | 4        | 30 | 1,20 | 5,0      | 20 | 1,00 | 3        | 20 | 0,60 | ...         | 15 | ... | ...          | 15 | ... | 2,8              |
| Producto E 50 mg tabletas  | E1  | 5        | 30 | 1,50 | 2,9      | 20 | 0,58 | 4        | 20 | 0,80 | ...         | 15 | ... | ...          | 15 | ... | 2,9              |
| Producto F 20 mg tabletas  | F1  | 5        | 30 | 1,50 | 2,9      | 20 | 0,58 | 4        | 20 | 0,80 | ...         | 15 | ... | ...          | 15 | ... | 2,9              |
| Producto G 40 mg tabletas  | G1  | 3        | 30 | 0,90 | 5,0      | 20 | 1,00 | 3        | 20 | 0,60 | ...         | 15 | ... | ...          | 15 | ... | 2,5              |
| Producto H 10 mg tabletas  | H1  | 2        | 30 | 0,60 | 5,0      | 20 | 1,00 | 3        | 20 | 0,60 | ...         | 15 | ... | ...          | 15 | ... | 2,2              |
| Producto J 10 mg tabletas  | J1  | 5        | 30 | 1,50 | 1,4      | 20 | 0,28 | 3        | 20 | 0,60 | ...         | 15 | ... | ...          | 15 | ... | 2,4              |
| Producto K 25 mg tabletas  | K1  | 1        | 30 | 0,30 | 4,3      | 20 | 0,86 | 4        | 20 | 0,80 | ...         | 15 | ... | ...          | 15 | ... | 2,0              |

### Nota explicatoria:

IFA significa Ingrediente farmacéutico activo y se refiere a cada uno de los principios activos que van a producir en la ruta o línea de fabricación de los cuales se va a seleccionar el producto peor caso A.

Los factores se indican en el numeral 5.1.9.1

El porcentaje se refiere a un valor estimado de importancia que se le asigna a cada factor, la suma de estos valores debe dar como resultado 100%.

A cada factor se le debe dar un valor para cada principio activo como se explica en la “escala de ponderación evaluación producto peor caso A”.

Cal corresponde a la calificación que se obtiene de multiplicar el porcentaje asignado al factor por el valor del factor para cada principio activo.

El total es la suma de las calificaciones de los factores que se observan en la tabla. El producto peor caso A es el producto con mayor valor en la columna “total”.



| ESCALA DE PONDERACION EVALUACIÓN PRODUCTO PEOR CASO A                  |                                     |            |                        |    |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------|------------------------|----|
| FACTOR                                                                 | CLASIFICACIÓN                       | ASIGNACIÓN | CRITERIO               | %  |
| SOLUBILIDAD<br>(Partes de solvente requeridas por una parte de soluto) | MUY SOLUBLE                         | 1,4        | MENOR de 1 mL          | 30 |
|                                                                        | LIBREMENTE SOLUBLE                  |            | DE 1 mL a 10 mL        |    |
|                                                                        | SOLUBLE                             | 2,1        | DE 10 mL a 30 mL       |    |
|                                                                        | ESCASAMENTE SOLUBLE                 | 2,9        | DE 30 mL a 100 mL      |    |
|                                                                        | POCO SOLUBLE                        | 3,6        | DE 100 mL a 1.000 mL   |    |
|                                                                        | MUY POCO SOLUBLE                    | 4,3        | DE 1000 mL a 10.000 mL |    |
|                                                                        | PRÁCTICAMENTE INSOLUBLE O INSOLUBLE | 5,0        | MAS de 10000 mL        |    |
| DIFICULTAD DE LIMPIEZA<br>(SEGÚN SEGUIMIENTOS REALIZADOS)              | MUY BAJA                            | 1          | MUY FACIL REMOCIÓN     | 20 |
|                                                                        | BAJA                                | 2          | FACIL REMOCIÓN         |    |
|                                                                        | MEDIA                               | 3          | INTERMEDIO             |    |
|                                                                        | ALTA                                | 4          | DIFICIL REMOCIÓN       |    |
|                                                                        | MUY ALTA                            | 5          | MUY DIFICIL REMOCIÓN   |    |

#### Nota explicatoria:

Para asignar el valor a cada factor, por ejemplo, en el caso de dificultad de limpieza si el producto es muy fácil de limpiar se asigna el valor 1, si es muy difícil de limpiar se asigna el valor 5. En el caso de la solubilidad, si el principio activo es muy soluble se le asigna el valor 1,4, si es insoluble se le asigna el valor 5.

#### MATRIZ PEOR CASO PRODUCTO B

| MATRIZ PEOR CASO B                                                                  |     |          |    |     |          |   |     |          |     |     |              |   |     |       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|----------|----|-----|----------|---|-----|----------|-----|-----|--------------|---|-----|-------|
| El producto A comparte la misma línea de fabricación con los productos E, J, H, y K |     |          |    |     |          |   |     |          |     |     |              |   |     |       |
| NOMBRE DEL PRODUCTO                                                                 | IFA | FACTOR 1 | %  | Cal | FACTOR 2 | % | Cal | FACTOR 3 | %   | Cal | FACTOR N.... | % | Cal | Total |
| Producto E 50 mg tabletas                                                           | E1  | 3000 000 | 30 | 3   | 0,9      | 3 | 20  | 5        | 1   | 100 | 10           | 5 | 0,5 | ...   |
| Producto J 10 mg tabletas                                                           | J1  | 1000 000 | 30 | 5   | 1,5      | 2 | 20  | 3        | 0,6 | 107 | 10           | 4 | 0,4 | ...   |
| Producto K 25 mg tabletas                                                           | K1  | 3000 000 | 30 | 3   | 0,9      | 2 | 20  | 3        | 0,6 | 112 | 10           | 5 | 0,5 | ...   |
| Producto H 10 mg tabletas                                                           | H1  | 3000 000 | 30 | 3   | 0,9      | 1 | 20  | 1        | 0,2 | 105 | 10           | 3 | 0,3 | ...   |

#### Nota explicatoria:



IFA significa Ingrediente farmacéutico activo y se refiere a cada uno de los principios activos que comparten la ruta o línea de fabricación con el producto peor caso A.

Los factores se indican en el numeral 5.1.9.2

El porcentaje se refiere a un valor estimado de importancia que se le asigna a cada factor, la suma de estos valores debe dar como resultado 100%.

A cada factor se le debe dar un valor para cada principio activo como se explica en la “escala de ponderación evaluación producto B”

Cal corresponde a la calificación que se obtiene de multiplicar el porcentaje asignado al factor por el valor del factor para cada principio activo.

El total es la suma de las calificaciones de los factores que se observan en la tabla. El producto peor caso B es el producto con mayor valor en la columna “total”.

| ESCALA DE PONDERACION EVALUACIÓN PRODUCTO B |                         |            |    |
|---------------------------------------------|-------------------------|------------|----|
| FACTOR                                      | CLASIFICACIÓN           | ASIGNACIÓN | %  |
| MÁXIMA<br>DOSIS<br>DIARIA                   | $\leq 2$                | 1          | 35 |
|                                             | 2                       | 3          |    |
|                                             | $\geq 2$                | 5          |    |
| PESO DE LA<br>DOSIS (mg)                    | $< 98$                  | 1          | 30 |
|                                             | 98-101                  | 2          |    |
|                                             | 102-105                 | 3          |    |
|                                             | 106-109                 | 4          |    |
|                                             | $> 109$                 | 5          |    |
| TAMAÑO DE<br>LOTE<br>(Unidades)             | $> 3.000.000$           | 1          | 35 |
|                                             | 1.500.001-<br>3.000.000 | 3          |    |
|                                             | $< 1.500.000$           | 5          |    |

#### Nota explicatoria:

Para asignar el valor a cada factor, por ejemplo, en el caso de máxima dosis diaria si el medicamento se debe administrar una sola vez al día se asigna el valor 1, si el medicamento se debe administrar más de dos veces al día se asigna el valor 5. Se procede de forma similar con los demás factores seleccionados.

### ANEXO NO. 2. EJEMPLO DE CÁLCULOS PARA DETERMINAR LÍMITES DE LIMPIEZA.

Para la determinación de los límites de limpieza, cada establecimiento debe establecer y justificar los criterios y parámetros aplicables según sus procesos. A manera de orientación se exponen algunos ejemplos muy básicos y generales para determinar los valores numéricos de los límites de limpieza. En la literatura se encuentran otros planteamientos para determinar estos límites.

Estas fórmulas aplican para el método de muestreo por hisopado y el método de muestreo por enjuague.

**PRODUCTO A:** Tabletas que contienen 5 mg de principio activo  
Tamaño de lote: 388 Kg

Tamaño de lote: 4.000.000 unidades  
Dosis terapéutica 5 mg por ingesta.  
Número máximo de dosis diarias: 2  
DL<sub>50</sub>: 393 mg/Kg de peso  
Factor de seguridad: 1.000

**PRODUCTO B:** E 50 mg tabletas

Tamaño de lote mínimo: 300 Kg  
Tamaño de lote mínimo: 3.000.000 unidades  
Dosis terapéutica: 50 mg/dosis  
Número máximo de dosis diarias: 3  
DL<sub>50</sub>: 53 mg/Kg de peso

**Ruta de áreas y equipos**

Área de mezclada 1: Mezclador MEZ 01 con área 1,08 m<sup>2</sup>  
Área de compresión 2: Tableteadora TAB 01 con área 0,75 m<sup>2</sup>  
Área de blisteado 1: Blisteadora BLI01 con área 0,54 m<sup>2</sup>

Total, área compartida: Calcular sumando las áreas de los equipos involucrados 2,37 m<sup>2</sup> (23.700 cm<sup>2</sup>)

Área de muestreo: 25 cm<sup>2</sup>. De acuerdo con la literatura <sup>(4)</sup>, se establece que el área de muestreo en el caso de hisopado es un cuadrado de 5 cm x 5 cm.

**Límite de limpieza producto A**

**Método de dosis terapéutica <sup>(4)</sup>**

$$L.L (mg) = \left( \frac{\frac{D(mg)}{F}}{J} \right) \left( \frac{K}{L(cm^2)} \right) M(cm^2)$$

L.L: Límite de limpieza en mg

D: Dosis terapéutica mínima diaria del producto A en mg.

F: Factor de seguridad

J: Número de unidades máximas diarias que se pueden tomar del producto B de acuerdo con la posología.

K: Tamaño del lote mínimo del producto B en unidades

L: Área superficial de los equipos compartidos en el proceso en cm<sup>2</sup>.

M: Área de muestreo en cm<sup>2</sup>.

$$L.L = \left( \frac{\left( \frac{5mg}{1.000} \right)}{3} \right) \left( \frac{3.000.000}{23.700cm^2} \right) 25cm^2 = 5,27mg$$

El límite de limpieza es de 5.27 mg para un área de 25 cm<sup>2</sup>

**Método de la dosis toxica <sup>(3)</sup>**

NOEL: No observed effect level- Nivel de efectos no observado del producto A en mg

ADI: Acceptable daily intake – Toma diaria aceptable del producto A en mg

MACO: Maximun allowable carryover- Máximo remanente permitido en mg

DL<sub>50</sub>: Dosis letal 50 del producto A en animales expresada en mg/Kg

P: Peso promedio de un adulto en kilogramos (70Kg)

F: Factor de seguridad

T: Tamaño del lote mínimo del producto B en mg.

C: Peso de lo consumido al día de B en mg (dosis terapéutica \* número de dosis al día)

LL: Límite de limpieza en mg

$$NOEL (mg) = (DL_{50}) \left( \frac{mg}{kg} \right) (0,0005) P(kg)$$

$$ADI (mg) = \left( \frac{NOEL (mg)}{F} \right)$$

$$MACO(mg) = ADI(mg) \left( \frac{T(mg)}{C (mg)} \right)$$

$$L.L (mg) = \left( \frac{MACO (mg)}{L(cm^2)} \right) M(cm^2)$$

$$NOEL = \left( \frac{393 mg}{Kg} \right) (0,0005) (70Kg) = 13,755 mg$$

$$ADI = \left( \frac{13.755mg}{1.000} \right) = 0,013755 mg$$

$$MACO = (0,013755 mg) \left( \frac{300.000.000 mg}{3 * (50mg)} \right) = 27.510 mg$$

$$LL = \left( \frac{27.510 mg}{23.700 cm^2} \right) 25 cm^2 = 29,02 mg$$

El límite de limpieza es de 29,02 mg para un área de 25 cm<sup>2</sup>

#### Criterio de las 10 ppm (4)

LL: Límite de limpieza en mg

R: 10mg A / Kg B

T: Tamaño del lote mínimo del producto B en kilogramos.

L: Área superficial de los equipos compartidos en el proceso en cm<sup>2</sup>.

M: Área de muestreo en cm<sup>2</sup>.

$$LL (mg) = \left( R \left( \frac{mg}{kg} \right) \right) \left( \frac{T(kg)}{L (cm^2)} \right) M(cm^2)$$

$$LL = \frac{10mg}{kg} \left( \frac{300 kg}{23.700 cm^2} \right) (25 cm^2) = 3,16 mg$$

El límite de limpieza es de 3,16 mg para un área de 25 cm<sup>2</sup>

#### Método visual (4)

Se ha encontrado que el ojo humano es capaz de detectar la mayoría de los productos en cantidades superiores a 100 µg en 25 cm<sup>2</sup> de área superficial

$$LL = 0,1 mg \text{ para un area de } 25 cm^2$$

En el ejemplo presentado, al comparar los valores obtenidos por los cuatro métodos se encuentra que el menor valor corresponde al método de la dosis tóxica es decir 0,029 mg para un área de 25 cm<sup>2</sup>; por lo tanto, este valor se establece como límite de limpieza.

#### Límite de limpieza detergente

DL<sub>50</sub> :1.450mg/kg de peso

#### Método dosis tóxica

NOEL: No observed effect level- Nivel de efectos no observado en mg

ADI: Acceptable daily intake – Toma diaria aceptable en mg

MACO: Maximun allowable carryover- Máximo remanente permitido en mg

DL<sub>50</sub>: Dosis letal 50 del producto A en animales expresada en mg/Kg

P: Peso promedio de un adulto en kilogramos (70Kg)

F: Factor de seguridad

T: Tamaño del lote mínimo del producto B en mg

C: Peso de lo consumido al día de B en mg

J: Dosis terapéutica máxima diaria del producto B en mg

L.L: Límite de limpieza en mg

$$NOEL (mg) = (DL_{50}) \left( \frac{mg}{kg} \right) (0,0005) P(kg)$$

$$ADI (mg) = \left( \frac{NOEL (mg)}{F} \right)$$

$$MACO(mg) = ADI(mg) \left( \frac{T(mg)}{C (mg)} \right)$$

$$L. L (mg) = \left( \frac{MACO (mg)}{L(cm^2)} \right) M(cm^2)$$

$$NOEL = \left( \frac{1.450 \text{ mg}}{\text{Kg}} \right) (0,0005) (70 \text{ Kg}) = 50,75 \text{ mg}$$

$$ADI = \left( \frac{50,75 \text{ mg}}{1.000} \right) = 0,05075 \text{ mg}$$

$$MACO = (0,05075 \text{ mg}) \left( \frac{300.000.000 \text{ mg}}{3 * (50 \text{ mg})} \right) = 101.500 \text{ mg}$$

$$LL = \left( \frac{101.500 \text{ mg}}{23.700 \text{ cm}^2} \right) (25 \text{ cm}^2) = 107,07 \text{ mg}$$

El límite de limpieza es de 107,07 mg para un área de 25 cm<sup>2</sup>

#### Método de las 10 ppm

LL: Límite de limpieza en mg

R: 10mg A / Kg B

T: Tamaño del lote mínimo del producto B en kilogramos.

L: Área superficial de los equipos compartidos en el proceso en cm<sup>2</sup>.

M: Área de muestreo en cm<sup>2</sup>

$$LL \text{ (mg)} = \left( R \left( \frac{\text{mg}}{\text{kg}} \right) \right) \left( \frac{T \text{ (kg)}}{L \text{ (cm}^2\text{)}} \right) M \text{ (cm}^2\text{)}$$

$$LL = \left( \frac{10 \text{ mg}}{\text{Kg}} \right) \left( \frac{300 \text{ kg}}{23.700 \text{ cm}^2} \right) (25 \text{ cm}^2) = 3,26 \text{ mg}$$

El límite de limpieza es de 3,26 mg para un área de 25 cm<sup>2</sup>

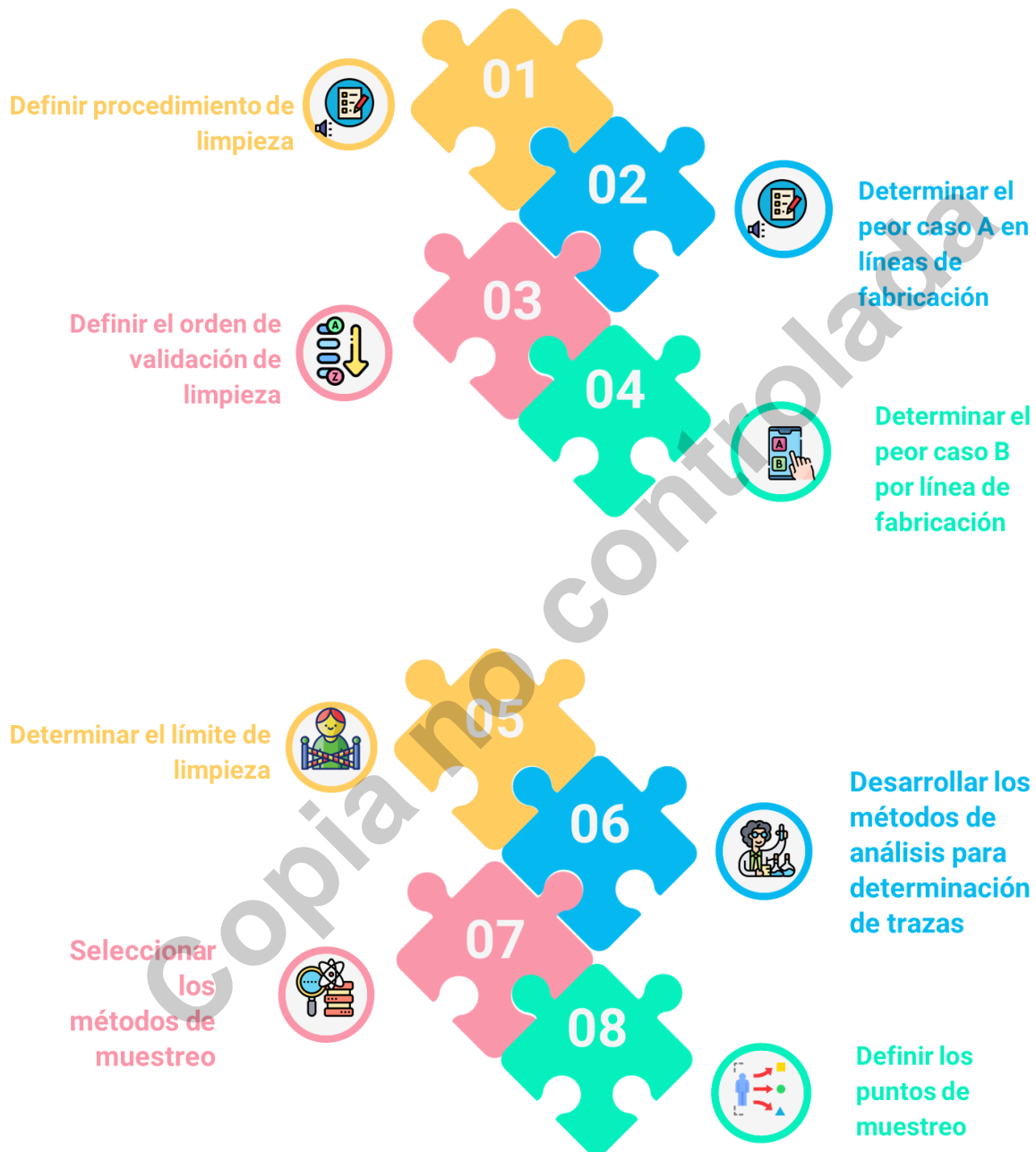
#### Método visual

Se ha encontrado que el ojo humano es capaz de detectar la mayoría de los productos en cantidades superiores a 100 µg / 25 cm<sup>2</sup> de área superficial

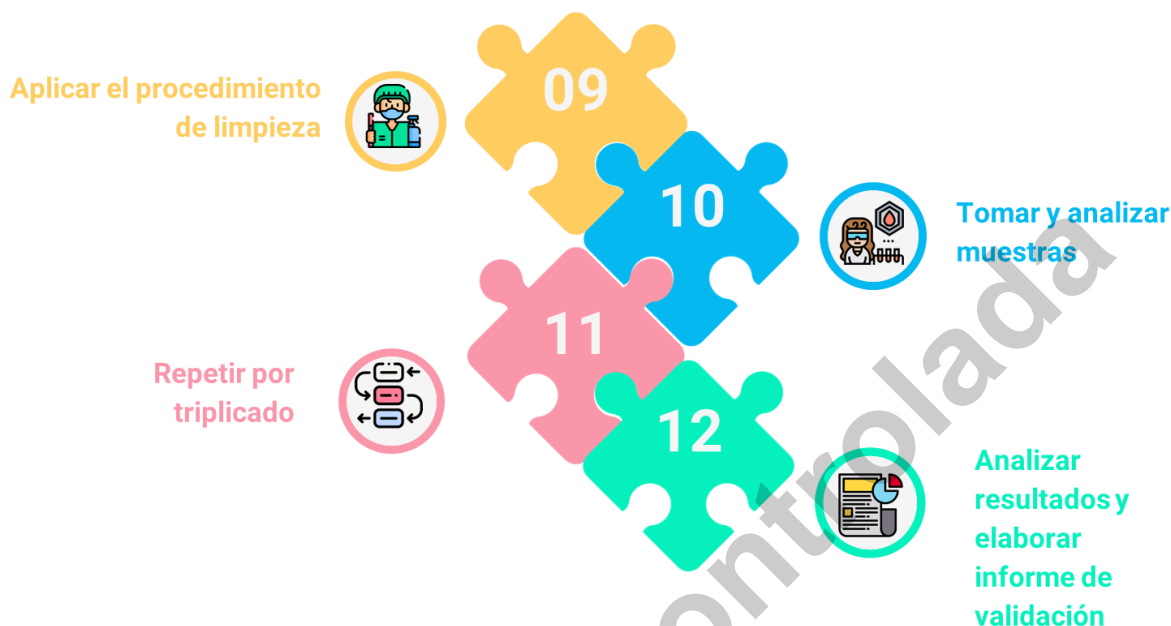
$$LL = 0,1 \text{ mg para un area de } 25 \text{ cm}^2$$

En el ejemplo presentado, al comparar los valores obtenidos por los tres métodos se encuentra que el menor valor corresponde al método visual, es decir 0,1 mg en un área de 25 cm<sup>2</sup>; por lo tanto, este valor se establece como límite de limpieza.

### ANEXO NO. 3. DIAGRAMA DE FLUJO DE VALIDACIÓN DE LIMPIEZA







## ADJUNTOS INTERNOS

### CERT-INS16-VALIDACIÓN DE PROCESOS (CERT-INS16)

## DEFINICIONES

**Análisis de riesgo** : el uso sistemático de la información disponible para identificar los peligros y estimar el riesgo.

**Contaminación cruzada** : Contaminación de un material de partida, intermedio producto o producto terminado con otro material o producto. (DMPB) Ref: 9. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Technical report series 1033. Fifty-fifth report. Annex 2. Points to consider when including Health-Based exposure limits (HBELs) in cleaning validation, 2021. Contaminación de materia prima, producto intermedio, o producto acabado, con otro material de partida o producto durante la producción. Ref: NORMA Oficial Mexicana de Emergencia NOM-EM-001-SSA1-2012, Medicamentos biotecnológicos y sus biofármacos. Buenas Prácticas de Fabricación. Características técnicas y científicas que deben cumplir éstos para demostrar su seguridad, eficacia y calidad. Etiquetado. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad y Farmacovigilancia, México, D.F., páginas 4-7. Presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables, procedentes de otros procesos de fabricación.

**Control de cambios** : Un sistema formal por el cual profesionales calificados de las diferentes áreas del establecimiento revisan y aprueban los cambios propuestos o efectuados que puedan influir en el estado validado de las instalaciones, sistemas, equipos o procesos. Su objetivo es determinar las acciones necesarias para garantizar y documentar que el sistema se mantiene en un estado validado. Ref: INSTITUTO NACIONAL DE VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS, INVIMA. Guía de validación de procesos. Código ASS-AYC-GU015. Bogotá, 2019 Es un proceso que garantiza que los cambios sean identificados, planeados, documentados, validados (donde sea relevante), aprobados, verificados y trazables. Es una decisión de la entidad identificar qué cambios son lo suficientemente significativos como para activar un control de cambios en el contexto de su organización y el grado de control, teniendo en cuenta los elementos de su Sistema de Gestión de Calidad: personal clave, instalaciones, pruebas, materiales, métodos, especificaciones, requisitos del clientes, entidades relevantes, legales, equipos, software, procesos y sistemas de apoyo, etc.

**Dosis terapéutica** : Cantidad de medicamento que es ingerida en una sola toma con el objetivo de aliviar síntomas o una enfermedad. (DMPB) Ref: PARENTERAL DRUG ASSOCIATION, PDA. Technical report No. 29. Points to consider for cleaning validation, 1998.

**Exposición diaria permitida (PDE)** : Dosis específica de una sustancia que es poco probable que cause un efecto adverso si un individuo está expuesto en o por debajo de esta dosis todos los días durante toda la vida. (DMPB) Ref: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Technical report series 1033. Fifty-fifth report. Annex 2. Points to consider when including Health-Based exposure limits (HBELs) in cleaning validation, 2021.

**Facilidad de limpieza :** La capacidad de un procedimiento de limpieza para eliminar de manera efectiva, residuos de agentes de limpieza y contaminación microbiana. Ref: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Technical report series 1033. Fifty-fifth report. Annex 2. Points to consider when including Health-Based exposure limits (HBELs) in cleaning validation, 2021.

**Informe de Validación (DDMOT) :** (Diferente de protocolo de validación, el primero es la propuesta y el segundo la desarrolla con datos y análisis pertinentes). Asimilable a Informe de Resultados (5.10. NTC ISO/IEC 17025:2005) Como mínimo debe contener la siguiente información: Nombre e identificación del laboratorio/Proveedor Fecha de la realización de la calificación /validación fecha de realización de cada ensayo Identificación única del informe de ensayo Referencia al plan de muestreo Procedimientos analíticos utilizados Referencia normativa Objeto, Alcance, Responsables Parámetros a Estudiar Muestras Reactivos, Equipos, Materiales de Referencia Marco Teórico Resultados detallados y Análisis estadísticos apropiados Conclusiones Nombre y dirección del cliente/banco Resultados del ensayo, junto con las unidades de medida Especificaciones (límites considerados por documentos normalizados para cada ensayo) Descripción, estado e identificación, sin confusión del objeto u objetos de lo sometido a ensayo Anexos conteniendo la data cruda desde generada por cada equipo directamente Anexos conteniendo la data analizada por los métodos estadísticos pertinentes y predefinidos Anexos referidos a patrones y estándares, certificados de autorización del proveedor por las agencias gubernamentales competentes y de idoneidad del personal si es requerido por el banco dentro de su SGC para proveedores de servicios críticos Nombre (s), cargo (s) y firma (s) o identificación equivalente de la (s) persona (s) autorizadas para emitir el informe Nota: el cuerpo del documento provee más información al respecto

**Limpieza :** Conjunto de operaciones destinadas a eliminar la contaminación en una superficie, equipo, área o elemento, de manera macro y microscópica. (DMPB) Ref: PARENTERAL DRUG ASSOCIATION, PDA. Technical report No. 29. Points to consider for cleaning validation, 1998.

**Margen de seguridad :** El margen de seguridad es la relación entre el límite de aceptación basado en HBEL y los datos de residuos del proceso. (DMPB) Ref: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Technical report series 1033. Fifty-fifth report. Annex 2. Points to consider when including Health-Based exposure limits (HBELs) in cleaning validation, 2021.

**Peor caso A :** Es aquel compuesto que por su naturaleza química, solubilidad, dificultad de limpiar, actividad, toxicidad, tamaño de lote y dosis terapéutica, representa el compuesto de más difícil remoción de un equipo y que al demostrar que el procedimiento de limpieza, lleva a niveles aceptables de residuo, cubre los demás compuestos fabricados en el mismo equipo

**Plan Maestro de Validación :** Documento principal que incluye los datos de la empresa, describe el proyecto de validación, designa a las personas responsables. Además, recoge la política de validación y los procedimientos generales implicados en la validación, con el fin de documentar todas las actividades de validación conforme a las Buenas Prácticas de Manufactura, así mismo puede contener los protocolos e informes de validaciones correspondientes. Ref: INSTITUTO NACIONAL DE VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS, INVIMA. Guía de validación de procesos. Código ASS-AYC-GU015. Bogotá, 2019.

**Protocolo de validación :** Documento que describe los detalles de un estudio de validación. Los protocolos incluyen antecedentes importantes, explican el fundamento lógico y el objetivo del estudio, ofrecen una descripción completa de los procedimientos que habrán de seguirse, fijan los parámetros que habrán de medirse, describen como se analizarán los resultados y facilitan criterios de aceptación determinados con anterioridad para extraer las conclusiones. Es un documento que indica cómo se realiza la validación: describe los detalles de las partes críticas de un proceso de fabricación, antecedentes importantes, explica el fundamento lógico y el objetivo de la validación, ofrecen una descripción completa de los procedimientos que habrán de seguirse, fijar los parámetros que se medirán, el intervalo permitido de variabilidad y la manera en que el sistema se probará, describen como se analizarán los resultados y facilitan criterios de aceptación determinados con anterioridad para extraer las conclusiones y considerarse validado el proceso (DDMOT - DMPB)

**Remanente máximo seguro (MSC) :** Cantidad de traza calculada matemáticamente de producto A que puede encontrarse en producto B y afecta a un paciente. (DMPB) Ref: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Technical report series 1033. Fifty-fifth report. Annex 2. Points to consider when including Health-Based exposure limits (HBELs) in cleaning validation, 2021.

**Validación de limpieza :** Es la evidencia documentada que establece que los procedimientos de limpieza están eliminando residuos (de la formulación, los agentes de limpieza y carga microbiana) a niveles aceptables, tomando en consideración factores tales como tamaño de lote, dosificación, toxicología y tamaño de equipo. Es un importante mecanismo para proteger los productos farmacéuticos de la contaminación cruzada.

| ELABORÓ                                                                                                                                                      | REVISÓ                                                                                                                  | APROBÓ                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Leda Maria Jaramillo Escobar<br>Profesional Especializado Grupo<br>Técnico de Medicamentos y<br>Productos Biológicos<br><br>Fecha de elaboración: 01/06/2026 | Sandra Maria Montoya Escobar<br>Director de Medicamentos y<br>Productos Biológicos<br><br>Fecha de revisión: 01/06/2026 | Sandra Maria Montoya Escobar<br>Director de Medicamentos y<br>Productos Biológicos<br><br>Fecha de aprobación: 01/06/2026 |

Este documento ha sido visto 3 veces