

## 1. OBJETIVO

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

## 2. ALCANCE

Este instructivo 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.

## 3. DEFINICIONES

- **Agente de Limpieza:** La solución o disolvente utilizado en la etapa de lavado de un proceso de limpieza. Ejemplos de agentes de limpieza son agua, disolventes orgánicos, productos químicos comerciales diluidos en agua y detergentes formulados diluidos en agua.
- **Cambio de Producto:** Los pasos necesarios para cambiar el equipo multiproducto de la fabricación de un producto a la fabricación de un producto diferente.
- **Campaña:** Proceso de tratamiento de múltiples lotes o series del mismo producto de manera secuencial en el mismo equipo.
- **Contaminación:** Un residuo o nivel de residuo no deseado en las superficies del equipo que ha sido limpiado o residuos en un producto fabricado.
- **Equipo Dedicado:** Equipo utilizado exclusivamente para la fabricación de un solo producto farmacéutico, sustancia activa a granel o intermedio.
- **Estrategia de Agrupamiento:** Estrategia para establecer procesos de limpieza iguales, generalmente basada en productos o equipos similares, y para validar el proceso de limpieza principalmente basado en los datos de validación inicial para un representante del grupo.
- **LD50:** La dosis de una sustancia que resulta en un 50% de mortalidad en una prueba en animales.
- **Limpieza:** Eliminar los residuos de producto, residuos del proceso y contaminantes ambientales a un nivel aceptables.
- **Proceso de Limpieza:** Proceso utilizado para eliminar cualquier producto, material relacionado con el proceso y contaminante ambiental introducido en el equipo como parte del flujo de fabricación.
- **Tiempo de Espera Limpio (Clean Hold Time):** El tiempo que transcurre desde el final del proceso de limpieza hasta que el equipo se vuelve a utilizar.
- **Tiempo de Espera Sucio (Dirty Hold Time):** El tiempo que transcurre desde el final de la fabricación del producto hasta el inicio del proceso de limpieza.
- **Tren de Equipos:** La secuencia de equipos a través de los cuales un producto es fabricado o procesado.
- **Residuo:** Material químico o microbiológico que permanece en las superficies del equipo después de un proceso de limpieza.
- **Validación de Limpieza:** Evidencia científica de que un proceso de limpieza es capaz de ofrecer consistentemente la limpieza de un equipo, teniendo en cuenta factores como el tamaño del lote, la dosificación, toxicología y tamaño del equipo.
- **Verificación de Limpieza:** Evidencia de que el equipo está limpio, es decir, que se reducen los residuos de operaciones anteriores a niveles no superiores a los predeterminados y especificado como aceptable. Se deben utilizar métodos apropiados y, dependiendo de las circunstancias, puede incluir inspección visual, analítica y microbiana, según corresponda pruebas de muestras de hisopos y/o enjuagues.

<https://www.fda.gov/validation-cleaning-processes-793><http://www.cleaningvalidation.com/>

## 4. DESARROLLO DEL DOCUMENTO

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 los procesos productivos.

En particular, las instalaciones multiproducto tienen un riesgo potencial de contaminación cruzada. Por lo tanto, es importante que los fabricantes identifiquen todos los riesgos relacionados con la contaminación y la contaminación cruzada e identificar e implementar los controles adecuados para mitigar estos riesgos. Estos controles pueden incluir, por ejemplo, instalaciones dedicadas, sistemas cerrados, fabricación por campaña, y validación de limpieza, entre otros.

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 son adecuados para retirar residuos a niveles aceptables de producto, detergente, carga microbiana y otros agentes utilizados en el procedimiento de limpieza.

El presente instructivo es un documento orientador para la industria farmacéutica y presenta una alternativa para efectuar validaciones de limpieza.

### 4.1 PRERREQUISITOS

#### 4.1.1 Diseño del proceso de validación de Limpieza

El diseño comienza con una consideración de los parámetros críticos del proceso (CPP) y los atributos críticos de calidad (CQA) del sistema de limpieza.

La Tabla 1 enumera los CPP y CQA representativos que podrían ser aplicable a un proceso de limpieza.

Parámetros críticos del proceso	Atributos críticos de calidad
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Temperatura del proceso</li> <li>• Presión del proceso</li> <li>• Flujo de proceso</li> <li>• Tiempo de proceso</li> <li>• Concentración del agente de limpieza</li> <li>• Tiempo de espera de equipo sucio</li> <li>• Condiciones de mantenimiento del estado de limpio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Detección visual</li> <li>• Residuos de agentes de limpieza</li> <li>• Residuos del producto</li> <li>• Límites de residuos microbiológicos</li> <li>• Drenabilidad/secado</li> <li>• Conductividad</li> </ul>

#### 4.1.2 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 manual, semiautomática o automática.
- Los implementos que se van a utilizar, y que garanticen que no liberen fibras y/o partículas.
- Los parámetros operacionales del proceso de limpieza tales como: agentes de limpieza, concentración, cantidades de agua potable, agua grado farmacéutico, detergente, inactivantes, presión, entre otros, tiempo de contacto y temperatura.
- En el caso de equipos con limpieza semiautomática o automática, es necesario tener en cuenta las rutas de las recetas de limpieza, la secuencia de cada uno de los pasos y los flujos de cada componente adicionado, entre otros.
- 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 no.
  - Forma farmacéutica y composición del producto.
  - Agente contaminante por eliminar como: detergente, sanitizante, principio activo empleado y/o microorganismos.
- La limpieza manual generalmente se define como la limpieza directa del equipo por parte de personal capacitado y entrenado, utilizando un procedimiento de limpieza bien definido, estandarizado y documentado, así como una variedad de herramientas manuales y agentes de limpieza.

Los parámetros más relevantes para la limpieza manual pueden incluir:

- Volumen de agentes de limpieza
- Volumen de agua de enjuague
- Temperatura de las soluciones de lavado y enjuague.
- Secuencia y duración (tiempo de contacto) de los pasos de remojo, lavado y enjuague.
- Acción de fregado
- Presión de las soluciones
- Concentración de detergente

Así mismo, el procedimiento debe contar con los formatos que permitan registrar la verificación de la preparación de los agentes de limpieza, la adición del agua potable, del agua grado farmacéutico, 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 durante la rutina.

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.

#### **4.1.3 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.

#### **4.1.4 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.
- El uso de sanitizantes debe incluir un agente esporicida

#### **4.1.5 Validación del sistema de agua y sistema HVAC**

Teniendo en cuenta que el agua es uno de los agentes que interviene en los procedimientos de limpieza, es necesario contar con la validación vigente de este sistema, según corresponda: agua purificada, agua para inyección o vapor puro, con el fin de garantizar la calidad de agua o vapor limpio utilizado en la limpieza. Así mismo, en áreas limpias, en donde se realice la validación de limpieza, se debe contar con la validación vigente del sistema HVAC, en el entendido que es un factor que puede afectar los resultados obtenidos dentro de la validación de limpieza.

#### **4.1.6 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. Así mismo, se debe documentar todos los equipos por los cuales pasa el medicamento seleccionado como peor caso, en el caso que un equipo o equipos no queden cubierto por este peor caso, se debe seleccionar un segundo peor caso que cubran dichos equipos.

#### **4.1.7 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.

#### **4.1.8 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.

#### **4.1.9 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.

El fundamento del análisis de riesgo es la identificación de peligros y clasificación de los riesgos asociados, así como el control y mitigación del riesgo, comunicación de los riesgos y su gestión entre los responsables de área y revisión de los resultados del análisis de riesgo.<sup>15</sup>

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

Toda validación de limpieza debe incluir una matriz para la selección del peor caso, por cada línea o tren de fabricación y todos los equipos deben quedar incluidos. 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:

##### *4.1.10.1 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 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 cual es el peor caso y 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.

##### *4.1.10.2 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.

#### **4.1.11 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:

- HBEL / PDE (Exposición Diaria Permitida)<sup>(14)</sup>
- Método de la dosis terapéutica<sup>(4)</sup>
- Método de la dosis tóxica<sup>(3)</sup>
- Método de las 10 ppm<sup>(4)</sup>
- Método Visual<sup>(4)</sup>

O cualquier otro método reconocido en Guías Internacionales.

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:

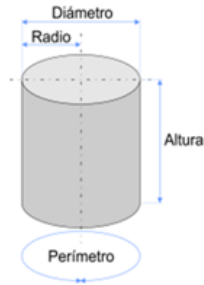
$$\text{Área de la base (círculo)} = \pi r^2$$

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

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:

#### 4.1.11.1 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:

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

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  $cm^2$ .

M: Área de muestreo en  $cm^2$ .

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

#### 4.1.11.2 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 (Maximum 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".

#### 4.1.11.3 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 mgA/KgB

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

#### 4.1.10.4 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.

#### 4.1.10.5 Límite por Hisopado:

Para el muestreo con hisopo, un enfoque es expresar el límite como masa por muestra de hisopo (p. ej., µg de residuo por hisopo o µg/hisopo). El límite de masa por hisopo se determina multiplicando el SAL por el área muestreada (las áreas típicas de muestreo de hisopos son 25 cm<sup>2</sup> y 100 cm<sup>2</sup>). Esto se expresa en el siguiente cálculo <sup>(9)</sup>:

Límite por hisopo = SAL (Surface Area Limit) × área muestreada

Dónde:

SAL = límite del área total de los equipos que tienen contacto con los equipos (en superficies de equipos compartidos)

#### 4.1.10.6 Límite de concentración en el disolvente del hisopo extraído

Para el muestreo por hisopado, otro enfoque es expresar el límite como una concentración del residuo en una cantidad fija de disolvente (acuoso u orgánico) utilizada para extraer el hisopo. El límite de concentración normalmente se expresa en unidades como µg/g, µg/mL o ppm. Este límite de concentración está determinado por multiplicar el SAL por el área muestreada y luego dividir el resultado por la cantidad de solvente utilizado para extraer el hisopo (en g o ml).

Esto se expresa en el siguiente cálculo:

Límite de concentración =  $\frac{SAL \times \text{área limpiada}}{SEA}$

SEA

Dónde:

SAL = Límite del área total de los equipos que tienen contacto con los equipos (en superficies de equipos compartidos)

SEA = Cantidad de extracción por solvente por sus siglas en inglés (Solvent Extraction Amount)

#### 4.1.10.7 Límite de concentración en la solución de aguas de enjuague

Para el muestreo por enjuague, la mayoría de las empresas expresan el límite como una concentración del residuo en una cantidad de solución de aguas de enjuague. Este límite de concentración normalmente se expresa en unidades como µg/g, µg/ml o ppm. Este límite de concentración se determina multiplicando el SAL por el área muestreada por aguas de enjuague y luego dividiendo el resultado por la cantidad de solución de enjuague utilizada para el muestreo (en g o ml). Esto se expresa en el siguiente cálculo:

Límite de concentración =  $\frac{SAL \times \text{Área muestreada por aguas de enjuague}}{\text{Volumen de muestreo de aguas de enjuague}}$

Volumen de muestreo de aguas de enjuague

Dónde:

SAL = el límite del área de superficie

Si todo el tren de equipos se enjuaga con una solución de enjuague, entonces el área muestreada por aguas de enjuague: SSA (Sampled by Rinse sampling) y el "Área muestreada por aguas de enjuague" son idénticos. Por lo tanto, una expresión simplificada para el límite de concentración en la muestra de enjuague (evitando la necesidad de determinar el SSA) es:

Concentration Limit = MAC  
 Rinse Sampling Volume

#### **4.1.11 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.

#### **4.1.12 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.

#### **4.1.13 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.

## 4.2 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. El tipo de muestreo depende del análisis de riesgos que demuestre que este es suficiente para la determinación de trazas.

### 4.2.1 VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LOS MÉTODOS DE MUESTREO

#### 4.2.1.1. Muestreo por aguas de enjuague

Las ventajas y desventajas de ambos métodos para el muestreo de enjuague se muestra en las Tablas Nro. 2 y 3<sup>(9)</sup>

Tabla Nro. 2 Ventajas y limitaciones del muestreo por aguas de enjuague.

Ventajas	Limitaciones
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durante el enjuague, toda la superficie que contiene el producto está húmedo. El resultado de un análisis representa la suma de todos los residuos eliminados para la ruta de producción.</li> <li>• El procedimiento de muestreo no puede contaminar el equipo si se utiliza solvente de proceso.</li> <li>• Es posible que no sea necesario volver a limpiar después del muestreo.</li> <li>• Este método permite sacar conclusiones sobre la limpieza de áreas que no son accesibles para el muestreo.</li> <li>• Análisis en línea adaptable.</li> <li>• Menos dependiente de la técnica.</li> <li>• Aplicable para principios activos, agentes de limpieza y carga biológica.</li> <li>• Permite el muestreo de superficies únicas (por ejemplo, porosas) como membranas y resinas.</li> <li>• Útil para el diseño/desarrollo de procesos de limpieza.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sólo se pueden detectar residuos solubles en el disolvente de enjuague.</li> <li>• Debe asegurarse de que la solución de muestreo de enjuague entre en contacto todas las superficies para medir adecuadamente los residuos.</li> <li>• No incluye residuos que se puedan transferir preferentemente de una parte del equipo al siguiente producto.</li> <li>• Puede diluir el residuo para que sea indetectable por el método analítico.</li> <li>• Información limitada sobre la ubicación de áreas que han contribuido a los residuos.</li> <li>• Conocer el volumen de enjuague es fundamental para garantizar una interpretación exacta de resultados.</li> <li>• Generalmente se limita a enjuagar una pieza completa del equipo, como un tanque (excepto el punto de extracción de muestreo).</li> <li>• Accesibilidad o presencia de puertos de muestreo para el equipo heredado puede ser problemático.</li> </ul>

Los fundamentos para el uso del muestreo de enjuague incluyen los siguientes:

- Equipos no accesibles para otros tipos de muestreo
- El residuo es volátil, por lo que no es apropiado evaluarlo en superficies secas.
- El muestreo de enjuague permite evaluar adecuadamente los residuos en las superficies.

#### 4.2.1.2. Muestreo por hisopado

Tabla Nro. 3 Ventajas y limitaciones del muestreo por aguas de enjuague.

Ventajas	Limitaciones
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Permite el análisis de residuos encontrados en superficies específicas.</li> <li>• Facilita el muestreo de áreas que son difíciles de limpiar (es decir, peores casos)</li> <li>• Permite tanto la disolución como la eliminación física de residuos.</li> <li>• Adaptable a una amplia variedad de superficies.</li> <li>• Económico y ampliamente disponible.</li> <li>• Permite el muestreo de un área definida.</li> <li>• Aplicable a residuos activos, microbianos y de agentes de limpieza.</li> <li>• Pequeños volúmenes de extracción pueden proporcionar una mayor detectabilidad.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Solo se pueden analizar áreas de muestreo específicas para representar el equipo en su totalidad; el muestreo debe incluir las ubicaciones consideradas peores casos.</li> <li>• El propio muestreo puede potencialmente contaminar el equipo (por fibras o solventes). Puede ser necesario realizar una limpieza adicional después del muestreo.</li> <li>• Algunas áreas no son accesibles para el muestreo con hisopo (por ejemplo, sistemas de tuberías).</li> <li>• Los resultados pueden depender de la técnica utilizada (como el área de superficie muestreada).</li> <li>• Los resultados pueden depender de la ubicación (tales como superficies de difícil acceso).</li> <li>• El material y diseño del hisopo pueden inhibir la recuperación y especificidad del método.</li> </ul>

### 4.2.2 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 tableadoras, 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.

Los métodos de muestreo deben ser evaluados en las pruebas realizadas de las validaciones de las metodologías analíticas, para poder establecer con certeza el porcentaje de recuperación por cada uno de los métodos de muestreo utilizados.

#### **4.2.3 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

#### **4.2.4 Definición de los puntos de muestreo**

Para definir los puntos de muestreo deben estar debidamente justificados y contar con 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. Se debe establecer una metodología en donde se determine puntos de muestreo más difíciles o representativos de los equipos y líneas de fabricación.

### **4.3 METODOLOGÍA ANALÍTICA VALIDADA**

Se debe contar con métodos de análisis para determinación del principio activo peor caso A, y detergente a nivel de trazas (se debe cubrir el límite de residuo permitido), 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. y 3) métodos de muestreo utilizados.

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: y 3) métodos de muestreo utilizados. Cromatografía líquida de alta eficiencia (UPLC/HPLC)
- Cromatografía de gases
- Carbono orgánico total (TOC): siempre y cuando sea justificado

Cuando no se pueda utilizar una técnica selectiva o específica para detergentes o principio activo, se debe sustentar el empleo de un método inespecífico y documentarse en el informe de la validación de limpieza con sus respectivos sustentos.

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

### **4.4 EJECUCIÓN DE LA METODOLOGÍA DE VALIDACIÓN DE LIMPIEZA**

Se debe verificar el cumplimiento de los prerrequisitos 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.

#### 4.5 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.

#### 4.6 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.

#### 4.7 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 aséptico 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 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 (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 (SEGUN 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	3000000	30	3	0,9	3	20	5	1	100	10	5	0,5	...	
Producto J 10 mg tabletas	J1	1000000	30	5	1,5	2	20	3	0,6	107	10	4	0,4	...	
Producto K 25 mg tabletas	K1	3000000	30	3	0,9	2	20	3	0,6	112	10	5	0,5	...	
Producto H 10 mg tabletas	H1	3000000	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 DOSIS DIARIA	$\leq 2$	1	35
	2	3	
	$\geq 2$	5	
PESO DE LA DOSIS (mg)	< 98	1	30
	98-101	2	
	102-105	3	
	106-109	4	
	> 109	5	
TAMAÑO DE LOTE (Unidades)	> 3.000.000	1	35
	1.500.001-3.000.000	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>

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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>.

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

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

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 para un área de 25 cm<sup>2</sup>**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

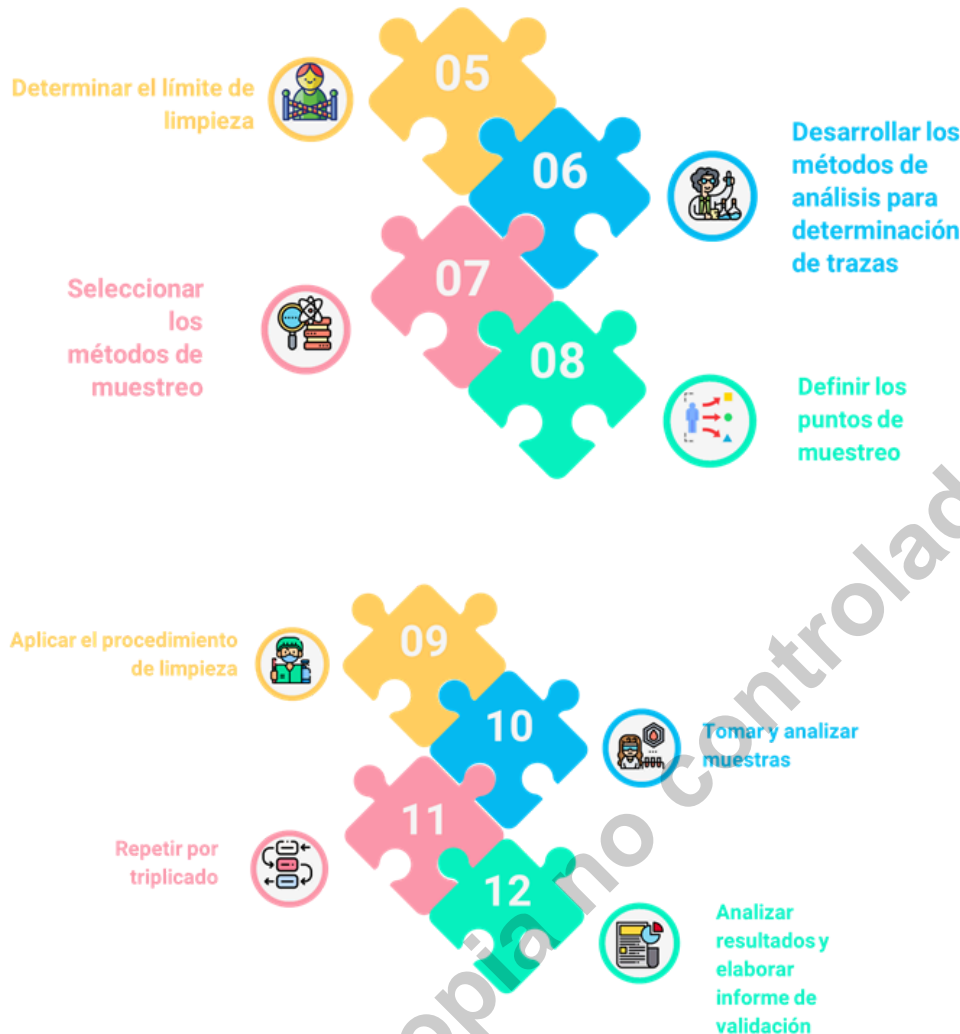
Se ha encontrado que el ojo humano es capaz de detectar la mayoría de los productos en cantidades superiores a 100 µg / 25 cm<sup>2</sup> de área superficial

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

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





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

- SALAZAR MACIAN, Ramón. Cualificación y validación – Elementos básicos de la calidad y la productividad. Tema 17 “Validación métodos de limpieza. 1995, p. 675 – 718.
- 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.
- PARENTERAL DRUG ASSOCIATION, PDA. Technical report No. 29. Points to consider for cleaning validation, 1998.
- FOURMAN G, Mullen M. Determining cleaning validation acceptance limits for pharmaceutical manufacturing operation. Pharmaceutical Technology. Vol 54, 1993.
- 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.
- WHO Expert Committee on specifications for Pharmaceutical Preparations. Technical report series 1019. Fifty-third report. Annex 3. Appendix 3. Cleaning validation, 2019.
- 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.
- 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.
- PARENTERAL DRUG ASSOCIATION, PDA. Technical report No. 49. Points to consider for biotechnology cleaning validation., 2010.
- FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, FDA. Guide to inspections validation on cleaning processes: <https://www.fda.gov/validation-cleaning-processes-793>... 2014.
- 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.
- Quascenta Pte. Ltd. Cleaning Validation Simplified. (20 de abril de 2022). [www.cleaningvalidation.com](http://www.cleaningvalidation.com)
- WALSH A, et al. An ADE-Derived scale For Assessing Product Cross-Contamination Risk in shared facilities. Pharmaceutical online. 2017
- WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, Fifty-fifth report. Appendix 1.
- Guia N° 62/2023 – versão 1, de 19/07//2023, GERENCIAMENTO DE RISCOS DA QUALIDADE, ANVISA, Brasil.

ELABORÓ	REVISÓ	APROBÓ
<p>Yeisson Adalber Manrique Perez <b>Profesional Especializado Grupo de Articulación y Apoyo Técnico a la Dirección</b></p> <p>Fecha de elaboración: 20/02/2026</p>	<p>Claudia Lisana Arevalo Torrado <b>Coordinador Grupo Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos</b> Maria Fernanda Rios Barrera <b>Profesional Especializado Grupo Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos</b> Kelly Jhojana Herrera Quintero <b>Profesional Especializado Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos</b> Jeisson David Martinez Pinzón <b>Profesional Especializado Grupo de Gestión y Mejoramiento Organizacional</b></p> <p>Fecha de revisión: 10/03/2026</p>	<p>Sandra Maria Montoya Escobar <b>Director de Medicamentos y Productos Biológicos</b></p> <p>Fecha de aprobación: 17/03/2026</p>

Este documento ha sido visto 8 veces

Copia no controlada