

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR  
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA



**ELABORACION DE UNA GUIA PARA EL DISEÑO DE UN PROTOCOLO DE  
VALIDACION DE LIMPIEZA FISICOQUIMICA**

TRABAJO DE GRADUACION PRESENTADO POR  
YANIRA BEATRIZ CRUZ CRUZ

PARA OPTAR AL GRADO DE  
LICENCIADA EN QUIMICA Y FARMACIA

AGOSTO 2021

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTRO AMERICA.

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR

MAESTRO ROGER ARMANDO ARIAS ALVARADO

SECRETARIO GENERAL

ING. FRANCISCO ANTONIO ALARCÓN SANDOVAL

FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

DECANA

LICDA. REINA MARIBEL GALDAMEZ

SECRETARIA

LICDA. EUGENIA LEMUS SORTO

DIRECCION DE PROCESOS DE GRADUACION

DIRECTORA GENERAL

MSc. Cecilia Haydee Gallardo de Velásquez

TRIBUNAL CALIFICADOR

ASESOR DE AREA EN INDUSTRIA FARMACEUTICA COSMETICA Y  
VETERINARIOS

MSc. Enrique Posada Granados

ASESORA DE AREA EN CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS  
FARMACEUTICOS Y COSMETICOS

MSc. Roció Ruano de Sandoval

DOCENTES ASESORES:

Lic. Alvin Tedis Cruz Salmerón

Licda. María Elena de la Paz Rodríguez Blanco

## AGRADECIMIENTOS

Dios por darme la fe, fortaleza, paciencia y sabiduría para finalizar mi carrera profesional.

A mis padres Transito Cruz Nuñez y Marta Eugenia de Cruz por todos sus sacrificios y apoyo incondicional para culminar mis estudios.

Gracias a mi hermana Jasmin Eugenia Cruz Cruz y hermano Oscar Luis Cruz Cruz por confiar en mí y darme el mejor de los ánimos, a pesar de todas las dificultades que se nos presentaron. A mi Tía Ana de Cortez por su valioso apoyo que estuvo a su alcance y posibilidades.

Agradezco a mi esposo Néstor Vasquez por motivarme y apoyarme para continuar con mi realización profesional.

A Michí por acompañarme cada jornada, mostrarme su cariño y afecto. Mis amigas Julissa Guardón, Patricia Alfaro, Verito González y Alejandra Blanco por su amistad y por compartir gratos momentos durante nuestros estudios.

Gracias a la Sra. Arely Merino, Licda. Ericka Martínez, Licda. Katia Leyton y Licda. Rocita Rivas, por su colaboración y palabras de ánimo para terminar este proceso académico.

Agradezco a mis docentes Asesores Licda. María Elena Rodríguez y Lic. Alvin Tedis Cruz por aceptar este reto, compartir sus conocimientos y experiencia; así como el apoyo invaluable en la revisión de este trabajo de graduación.

Muchas gracias al Comité de Trabajo de Graduación: Dirección General, MSc. Cecilia Haydee Gallardo de Velásquez, a los docentes Asesores de Área MSc. Enrique Posada Granados y MSc. Roció Ruano de Sandoval; por su tiempo, consejos, brindar palabras de motivación, orientarme con alternativas de mejora y correcciones para la redacción de la investigación.

Yanira Beatriz Cruz Cruz

## DEDICATORIA

Este trabajo de graduación se lo dedico de manera especial a Dios por acompañarme en cada momento de mi vida, ser mi fuerza para cumplir mis sueños.

A mi familia, mis padres Transito Cruz Nuñez y Marta Eugenia Cruz de Cruz, a mi hermana Jasmin Eugenia Cruz Cruz y hermano Oscar Luis Cruz Cruz, por todo su amor, comprensión, dedicación y fortaleza en toda mi formación académica y personal, gracias por darme el ejemplo para no decaer en la adversidad, por enseñarme a luchar y sobre todo por creer en mí en todo momento.

A mi esposo Néstor Vasquez gracias por todo su apoyo, motivación y confianza de mis decisiones.

Dedico este Trabajo de Graduación a la industria farmacéutica que cada día busca la mejora continua de los procesos para el bienestar de la salud a nivel mundial.

A todas las personas que luchan por sus metas y logran sobrepasar todos los obstáculos con dedicación, ahínco y tenacidad.

Puedes si crees que puedes  
Norman Vincent Peale

Yanira Beatriz Cruz Cruz

## INDICE GENERAL

	Pág.
Resumen	
Capítulo I	
1.0 Introducción	xv
Capítulo II	
2.0 Objetivos	
Capítulo III	
3.0 Marco Teórico	20
3.1 Industria farmacéutica	20
3.2 Buenas Prácticas de Manufactura	20
3.3 Validación	21
3.4 Tipos de Validación.	21
3.4.1 Validación Prospectiva	21
3.4.2 Validación Concurrente	22
3.4.3 Validación Retrospectiva	22
3.5 Validación en la Industria Farmacéutica	22
3.6 Plan maestro de validación	23
3.7 Validación de limpieza	23
3.8 Documentación	26
3.9 Equipo	30
3.10 Establecimiento de límites	30
3.11 Muestreo	31
3.12 Métodos analíticos	32
3.13 Detergentes	32
3.14 Aspectos microbiológicos	33
Capítulo IV	
4.0 Diseño Metodológico	35
4.1 Tipo de estudio	35
4.1.1 Bibliográfico	35
4.1.2 Transversal	35

4.2	Investigación Bibliográfica	35
4.3	Investigación de campo	35
4.3.1	Universo	36
4.3.2	Muestra	36
4.4	Guía para el diseño de un protocolo de validación de limpieza Físicoquímica	36
4.5	Diseño del protocolo de validación de limpieza físicoquímica	41
Capítulo V		
5.0	Resultados y discusión de resultados	45
Capítulo VI		
6.0	Conclusiones	153
Capítulo VII		
7.0	Recomendaciones	156
Bibliografía		
Anexos		

## INDICE DE CUADROS

Cuadro N°		N° Pág.
1	Revisión bibliográfica	37
2	Guías de validación de limpieza	37
3	Resumen de las directrices de las Guías Internacionales referentes de validación de limpieza	38
4	Matriz para evaluar y seleccionar los productos a ser removidos	39
5	Características de los equipos de la una planta	39
6	Ejemplos de equipos para determinar los puntos de muestreo para un equipo	40
7	Cuadro de Firmas de aprobación inicial del Protocolo de validación de limpieza fisicoquímica en equipos de fabricación farmacéutica	42
8	Revisión bibliográfica de Guías de validación de limpieza de entidades y organizaciones	53
9	Revisión bibliográfica de Trabajos de graduación	55
10	Revisión bibliográfica de artículos de investigación	58
11	Revisión bibliográfica de Documentos complementarios	58
12	Guías de validación de limpieza de entidades y Organizaciones	62
13	Descripción resumen de las Guías de validación de limpieza de las Entidades Reguladoras y Organizaciones, referentes a la validación de limpieza	71
14	Consideraciones de un procedimiento de limpieza	76

## INDICE DE CUADROS

Cuadro N°		N° Pág.
15	Clasificación de agentes de limpieza	79
16	Grado de riesgo criticidad	88
17	Factor de riesgo severidad	88
18	Valores de gravedad, probabilidad y dificultad de detección	90
19	Rangos de dosis terapéutica mínima diaria	91
20	Rangos de LD50 (mg/Kg)	91
21	Criterios de Solubilidad, según la Farmacopea de los Estados Unidos (USP, The United States Pharmacopea)	92
22	Matriz de productos fabricados en una Tableteadora Rotativa para establecer “el peor caso de productos” y realizar la validación de limpieza	94
23	Matriz de productos fabricados en un Tanque de Líquidos para establecer “el peor caso de productos” y realizar la validación de limpieza	95
24	Grado de riesgo	97
25	Factor de riesgo	97
26	Valoración-Ponderación del riesgo de parámetros y características	97
27	Parámetros y Características de los equipos de una planta farmacéutica	99
28	Risk Ranking and Filtering (RRF) calculado para equipos de una planta farmacéutica	99

## INDICE DE CUADROS

Cuadro N°		N° Pag.
29	Ejemplos de equipos para determinar los puntos de muestreo para una Tableteadora Rotativa	101
30	Ejemplos de equipos para determinar los puntos de muestreo para un Tanque de fabricación de líquidos	102
31	Factor de seguridad dependiendo de la vía de administración	104
32	Tipos de hisopos utilizados en la industria farmacéutica	113
33	Características básicas de los materiales más comunes en los equipos farmacéuticos	125

## INDICE DE FIGURAS

Figura N°		N° Pag.
1	Secuencia Cronológica de Normativas referentes a la validación de limpieza fisicoquímica	63
2	Relación entre validación y Calificación	75
3	Descripción general de un proceso típico de gestión de riesgos de calidad	86
4	Esquema de un cromatógrafo líquido de alta resolución	116
5	Ejemplo de Cromatograma	117
6	Esquema del estudio de recobro	124
7	Esquema de validación de limpieza fisicoquímica	129

## INDICE DE ANEXOS

### Anexo N°

- 1 Validación de procesos de limpieza (7/93), Guía de inspecciones validación de procesos de limpieza. FDA
- 2 Guía de Buenas Prácticas de Manufactura para Ingredientes Activos Farmacéuticos Q7A. ICH
- 3 Buenas Prácticas de Fabricación: Directrices sobre Validación. Apéndice 3 Validación de Limpieza OMS
- 4 Guía sobre el Establecimiento de Límites de Exposición Basados en la Salud, usados en la Identificación de Riesgos en la Fabricación de Diferentes Medicamentos en Instalaciones Compartidas. EMA
- 5 Reglamento RTCA técnico centroamericano 11.03.42:07. Productos farmacéuticos. Medicamentos de uso humano. Buenas prácticas de manufactura para la industria farmacéutica
- 6 Procedimiento Estándar de Operación de limpieza de una planta farmacéutica
- 7 Procedimiento general de muestreo para detectar contaminación físico-química
- 8 Procedimiento general para la determinación el factor de recuperación para la validación de limpieza de equipos de una planta farmacéutica
- 9 Métodos analíticos físicos y fisicoquímicos utilizados en la validación de limpieza
- 10 Procedimiento estándar de operación general de validación de métodos analíticos para determinar los residuos, posterior a la limpieza de equipos de fabricación farmacéutica

## RESUMEN

La importancia de la validación de limpieza radica en que se evidencia que no existe contaminación cruzada de los medicamentos, al utilizar equipos de fabricación multipropósito, y asegurar que los niveles de limpieza se encuentran dentro de límites de aceptación establecidos; es uno de los requisitos para obtener la licencia sanitaria o permiso de funcionamiento, otorgado por la Dirección Nacional de Medicamentos que es la autoridad reguladora en El Salvador, por lo que se debe exigir su cumplimiento, basado en el Reglamento Técnico Centroamericano 11.03.42:07 sobre Buenas Prácticas de Manufactura vigente.

Es necesario preparar un protocolo que describa los lineamientos y la secuencia de los pasos a seguir, para realizar la validación de limpieza, actualmente en El Salvador, no existe un documento que facilite este proceso.

En este estudio se realizó una investigación bibliográfica en diferentes bibliotecas y sitios web, en el periodo comprendido de Marzo hasta Agosto de 2021; que proporcione un marco de referencia en la elaboración de una Guía para el diseño de un protocolo de validación de limpieza fisicoquímica, la cual describe las directrices expuestas en las Guías de validación de limpieza fisicoquímica, emitidas por entidades reguladoras y organizaciones internacionales.

Se establecieron las etapas de validación de limpieza fisicoquímica, que intervienen en el Proceso de Validación de Limpieza de equipos de fabricación en la industria farmacéutica.

Los laboratorios farmacéuticos deben implementar la validación de limpieza en los equipos de fabricación, por lo que es necesario establecer previamente las condiciones experimentales para diseñar un protocolo que facilite la ejecución.

Se recomienda realizar la validación con tres ciclos de limpieza, efectuados tras la fabricación del producto seleccionado como el peor caso; los cuales deben cumplir con los criterios de aceptación, si es menor a al límite la limpieza es adecuada, obteniendo medicamentos más seguros.

**CAPITULO I**  
**INTRODUCCION**

## 1.0. INTRODUCCION

En El Salvador la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM) es la entidad reguladora para otorgar los permisos de funcionamiento a los laboratorios fabricantes de medicamentos, con base a los requerimientos del Reglamento Técnico Centroamericano de Buenas Prácticas de Manufactura para Medicamentos de uso Humano (RTCA)11.03.42:07, emite la certificación de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM).

Dicho Reglamento, establece los principios y directrices de las BMP, que regulan todos los procedimientos involucrados en la manufactura de medicamentos a fin de evitar la contaminación cruzada y seguridad de los mismos; por lo tanto, tiene un carácter legal y vigente.

Durante la fabricación de medicamentos, muchos productos y sus ingredientes activos pueden ser contaminados por otros productos farmacéuticos e ingredientes activos, por los agentes de limpieza, por microorganismos u otros materiales como lubricantes, partículas de aire, materias primas, sustancias intermediarias y auxiliares. En muchos casos el mismo equipo puede ser usado para la elaboración de diferentes productos subsecuentes.

Los estudios de validación constituyen una parte esencial y se efectúan de acuerdo a un plan maestro de validación. Entre los procesos a validar se encuentran los procedimientos de limpieza de equipos de fabricación de medicamentos.

Para realizar la validación de limpieza es necesario preparar un protocolo que describa los lineamientos y la secuencia de los pasos a seguir, actualmente en El Salvador, no existe un documento de referencia para diseñar un protocolo de validación de limpieza, para distintas áreas de fabricación.

La finalidad del presente estudio fue definir una Guía para diseñar un protocolo de validación de limpieza fisicoquímica, el cual es de tipo bibliográfico, que describe las directrices expuestas en las Guías de validación de limpieza emitidas por entidades reguladoras y organizaciones internacionales; además

de establecer las etapas para realizar la validación de limpieza; dicho estudio fue realizado en el periodo comprendido entre Marzo hasta Agosto 2021.

Para implementar la validación de limpieza fisicoquímica por los laboratorios farmacéuticos, es necesario conocer el proceso de fabricación de los medicamentos, para identificar los diferentes aspectos que intervienen en el proceso, la realización correcta de la validación de limpieza dependerá de la adecuada definición y selección de las siguientes condiciones: establecer las líneas de equipos de fabricación en una planta farmacéutica, realizar un correcto análisis de riesgo para seleccionar el peor caso de productos fabricados, equipos y puntos de muestro críticos, establecer los límites de aceptación con los diferentes criterios, seleccionar los métodos de muestreo y los métodos analíticos a validar; así como realizar el ensayo del factor de recuperación.

Con todos estos aspectos establecidos se diseña el protocolo de validación de limpieza fisicoquímica, para asegurar que la ejecución sea eficiente y confiable; ya que para su desarrollo se debe tomar en cuenta los costos, el tiempo, el personal involucrado, materiales e insumos a utilizar.

La validación de limpieza fisicoquímica se ejecuta con tres ciclos de limpieza, efectuados tras la fabricación del producto seleccionado como el peor caso, con el tamaño máximo de lote; la limpieza se realiza de acuerdo al procedimiento establecido; controlando los parámetros críticos y de ser posible se varía el colaborador que hace la limpieza.

Al finalizar la ejecución del proceso de validación de limpieza se debe emitir un informe final que dictamine los resultados obtenidos, así como un plan para mantener el estado de validado.

Es importante consultar las Guías de validación de limpieza y directrices de calidad, relacionadas con la industria farmacéutica, emitidas por entidades y organizaciones reguladoras, ya que éstas son actualizadas constantemente por comités de expertos a nivel mundial para facilitar la implementación y el cumplimiento de los requisitos del marco regulatorio farmacéutico.

**CAPITULO II**  
**OBJETIVOS**

## **2.0. OBJETIVOS**

### **2.1. OBJETIVO GENERAL**

Elaborar una guía para el diseño de un protocolo de validación de limpieza fisicoquímica.

### **2.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- 2.2.1. Realizar una recopilación bibliográfica que proporcione un marco de referencia en el desarrollo de la guía para el diseño de un protocolo de validación de limpieza fisicoquímica.
- 2.2.2. Describir las directrices expuestas en las Guías de validación de limpieza fisicoquímica, emitidas por entidades reguladoras y organizaciones internacionales.
- 2.2.3. Establecer las etapas para realizar la validación de limpieza fisicoquímica.
- 2.2.4. Diseñar un protocolo de validación de limpieza fisicoquímica a partir de la documentación revisada, basada en Guías internacionales de validación de limpieza.

**CAPITULO III**  
**MARCO TEORICO**

### 3.0 MARCO TEÓRICO

#### 3.1. Industria farmacéutica<sup>\*(32)</sup>

La industria farmacéutica es un sector dedicado a la fabricación y preparación de productos químicos medicinales para la prevención o tratamiento de las enfermedades. Dentro de las operaciones de fabricación farmacéutica se puede distinguir la producción básica del principio activo (API, Active Pharmaceutical Ingredient) a granel y la fabricación farmacéutica de formas galénicas conocida con el nombre de medicamentos. Un medicamento es un fármaco integrado en una forma farmacéutica y destinada a su utilización en las personas o en los animales, dotado de propiedades para prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar o curar enfermedades o dolencias o para afectar a funciones corporales o al estado mental, todo ello por la vía de administración adecuada, y con la dosificación de fármaco prevista.

Durante la fabricación farmacéutica de estos medicamentos se combinan principios activos y excipientes para producir diferentes formas galénicas (comprimidos, capsulas, líquidos, polvos, cremas y caramelos).

#### 3.2. Buenas Prácticas de Manufactura<sup>\*(32)</sup>

Se refieren a un sistema integral de Control Gerencial incluyente de un conjunto de lineamientos y principios mínimos (métodos, locales y controles empleados en la manufactura, empaque, almacenamiento, distribución, etc.), los cuales están destinados a garantizar que los productos farmacéuticos son consistentemente producidos y controlados a los estándares de calidad apropiados para su uso y de acuerdo a lo señalado en las especificaciones del producto.

Las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) son parte esencial del aseguramiento de la calidad, la cual garantiza que los productos sean consistentemente producidos y controlados según los estándares de calidad apropiados. Las BPM tienen como objetivo principal disminuir riesgos asociados a producción de medicamentos tales como: contaminación cruzada y confusión o equivocaciones.

Las BPM agrupa factores como:

- Todos los procesos de manufactura están claramente definidos, revisados y constantemente fabricados bajo las mismas condiciones.
- Calificación y validación realizadas.
- Todos los recursos necesarios que incluyen: personal calificado y entrenado, espacios adecuados, equipos y servicios óptimos, materiales y etiquetas

apropiadas, instrucciones y procedimientos aprobados y personal, laboratorios y equipamiento de control adecuados.

- Instrucciones y procedimientos deben ser escritos en un lenguaje claro y preciso.
- Los operadores deben ser entrenados en base a las instrucciones y procedimientos.

### **3.3 Validación.**<sup>(24)</sup>

La validación se define como el establecimiento de pruebas documentales que aportan un alto grado de seguridad de que un proceso planificado se efectuará uniformemente en conformidad con los resultados previstos especificados. Los estudios de validación son aplicables a las pruebas analíticas, los equipos, los sistemas y servicios del establecimiento (como aire, agua, vapor) y procesos (como el de fabricación, limpieza, esterilización, llenado estéril, liofilización, etc.).

Es preciso demostrar que cada paso del proceso de fabricación de un medicamento se efectúa según lo previsto.

Los estudios de validación verifican el sistema en estudio y en condiciones de prueba extremas semejantes a las que cabría esperar durante el proceso, a fin de comprobar que dicho sistema está bajo control. Una vez que el sistema o proceso se ha validado, cabe prever que permanezca bajo control, siempre y cuando no se hagan cambios en el mismo. Si se producen modificaciones o surgen problemas, o si un equipo se sustituye o se cambia de ubicación, habrá que efectuar la revalidación. Los equipos y procesos de importancia crítica se revalidan en forma sistemática a intervalos adecuados a fin de demostrar que el proceso sigue bajo control.

La validez de los sistemas, equipos, pruebas o procesos se puede establecer mediante estudios prospectivos, concurrentes o retrospectivos. La validación prospectiva se basa en datos recopilados de conformidad con un protocolo previamente establecido.

### **3.4. Tipos de Validación.**<sup>(4)</sup>

La validez de los sistemas, equipos, pruebas o procesos se puede establecer mediante estudios prospectivos, concurrentes o retrospectivos.

#### **3.4.1. Validación Prospectiva**

Este tipo de validación se lleva a cabo durante la etapa de desarrollo de procesos y sobre aquellos procesos subsecuentes que serán implementados a

nivel industrial para la elaboración de nuevos productos, todo esto en base a un análisis de riesgo del proceso productivo. Esta se divide en pasos individuales que posteriormente son evaluados en base a experiencias pasadas para determinar si estos pueden conducir a situaciones críticas.

### **3.4.2. Validación Concurrente**

Se lleva a cabo sobre un proceso que se encuentre en marcha de forma rutinaria. Para ello se estudian y verifican los parámetros críticos que intervienen en el proceso de producción.

### **3.4.3. Validación Retrospectiva**

Este tipo de validación es realizada en aquellos procesos que se encuentran en marcha de forma rutinaria y no han sido validados formalmente. Este tipo de validación se basa en el uso de datos históricos acumulados durante un largo período de tiempo sobre una determinada cantidad de lotes del producto elaborado, que se demuestren que el proceso opera dentro de los parámetros requeridos, encontrándose de esta forma validado.

Para poder ser empleado, los procesos a validar no deben haber sufrido cambios durante su operatividad, ya que de ser así, la data histórica acumulada perdería validez.

Cuando un proceso está validado y se cambia una parte de la operación, se realiza una revalidación siempre y cuando que los cambios introducidos en el proceso validado no afecten la calidad, características y efectividad del producto fabricado. La revalidación se debe de realizar conforme a un programa establecido propiamente por la empresa de acuerdo a sus políticas y procedimientos.

## **3.5. Validación en la Industria Farmacéutica.<sup>(4)</sup>**

La validación es una parte esencial de las BPM. Es por lo tanto, un elemento del programa de garantía de calidad asociado con un producto o proceso en particular. Es a través del diseño y validación que un laboratorio puede establecer la confianza de que los productos fabricados sistemáticamente cumplirán sus especificaciones. La documentación asociada con la validación, incluye:

- Plan maestro de validación
- Procedimientos Estándar de Operación (PEO)

- Especificaciones
- Protocolos e informes de calificación
- Protocolos e informes de validación

Según las BPM el documento que proporciona los detalles de las partes críticas de un proceso de fabricación, los parámetros que se medirán, el intervalo permitido de variabilidad y la manera en que el sistema se probará se conoce como Protocolo. Este a su vez debe de incluir información para producir una evidencia documentada que el proceso y/o equipo reúne las especificaciones predeterminadas para considerarse validado o calificado.

### **3.6. Plan maestro de validación.<sup>(4)</sup>**

El plan maestro de validación es un documento que atañe al establecimiento en su totalidad y en el que se describe qué equipos, sistemas, métodos y procedimientos habrán de validarse y cuándo lo serán. En el documento deberá especificarse la forma de presentación necesaria para cada documento de validación (certificación de la instalación, certificación operativa y certificación funcional en el caso de equipos y sistemas; validación de procesos; validación de valoración analítica) e indicar qué tipo de información deberá reflejarse en cada documento. Algunos equipos sólo necesitan la certificación de la instalación y operativa, y en diversas pruebas analíticas lo único que se necesita establecer son ciertos parámetros del funcionamiento; esto deberá explicarse en el protocolo maestro, junto con algunos principios sobre como determinar cuáles cualificaciones son necesarias en cada caso, y quién decidirá las validaciones que habrán de realizarse.

El plan maestro de validación indicará también por qué y cuándo se efectuarán las revalidaciones, ya sea después de hacerse modificaciones o cambios en la ubicación de equipos o sistemas, cambios de los procesos o equipos usados en la fabricación, o cambios en los métodos de valoración o equipos utilizados en las pruebas.

### **3.7. Validación de limpieza.<sup>(9)</sup>**

Los productos farmacéuticos y los API pueden ser contaminados por otros productos farmacéuticos o API, por agentes de limpieza, por microorganismos o por otro material (por ejemplo, partículas en el aire, polvo, lubricantes, materias primas, intermedios, auxiliares). En muchos casos, el mismo equipo se puede utilizar para procesar diferentes productos. Para evitar la

contaminación del siguiente producto farmacéutico, los procedimientos de limpieza adecuados son esenciales.

Los procedimientos de limpieza deben seguirse estrictamente a lo establecido y validar los métodos de ejecución. Esto se aplica igualmente a la fabricación de productos farmacéuticos e ingredientes farmacéuticos activos (API). En cualquier caso, los procesos de fabricación deben diseñarse y llevarse a cabo de una manera que la contaminación se reduzca a un nivel aceptable.

La validación de limpieza es evidencia documentada de que una limpieza es aprobada, el procedimiento proporcionará el equipo que es adecuado para el procesamiento de productos farmacéuticos o ingredientes farmacéuticos activos (API).

El objetivo de la validación de limpieza es la confirmación de una limpieza fiable procedimiento de modo que el seguimiento analítico pueda omitirse o reducirse a un mínimo en la fase de rutina.

Las recomendaciones describen la validación de los procedimientos de limpieza para la eliminación de contaminantes asociados con los productos anteriores, residuos de agentes de limpieza, así como el control de posibles contaminantes microbianos.

Y se aplican a la fabricación de productos farmacéuticos. (Formas farmacéuticas finales) y de principios activos farmacéuticos (API).

Normalmente, solo los procedimientos de limpieza para las superficies de contacto del producto los equipos necesitan ser validados. Debe tenerse en cuenta la ausencia de contacto partes a las que el producto puede migrar. Por ejemplo, sellos, bridas, mezcla eje, ventiladores de hornos, elementos calefactores, etc. Los procedimientos de limpieza para el cambio de producto en el caso de productos comercializados deben estar completamente validado. Generalmente, en el caso de la producción de lote a lote, no es necesario limpiar después cada lote. Sin embargo, deben determinarse los intervalos y métodos de limpieza.

Se deben abordar varias preguntas al evaluar el proceso de limpieza.

Por ejemplo:

¿En qué momento se limpia un equipo o sistema?

¿Qué significa visualmente limpio?

¿Es necesario fregar el equipo a mano?

- ¿Qué se logra frotando a mano en lugar de solo un lavado con solvente?
- ¿Qué tan variables son los procesos de limpieza manual de un lote a otro y producto a producto?
- ¿Cuál es el disolvente o detergente más adecuado?
- ¿Se requieren diferentes procesos de limpieza para diferentes productos en contacto con un equipo?
- ¿Cuántas veces es necesario aplicar un proceso de limpieza para garantizar una limpieza de cada equipo?

Los procedimientos de limpieza para productos y procesos que son muy similares, no necesitan ser validados individualmente. Se considera aceptable seleccionar una gama representativa de productos y procesos similares en cuestión y para justificar un programa de validación que aborde los problemas críticos relacionados con productos y procesos seleccionados. Un único estudio de validación en consideración del "caso más desfavorable" puede llevarse a cabo teniendo en cuenta los criterios.

Deberían realizarse al menos tres aplicaciones consecutivas del procedimiento de limpieza.

Realizado y demostrado que tiene éxito con el fin de demostrar que el método es validado.

Las materias primas obtenidas de diferentes proveedores pueden tener diferentes propiedades y perfiles de impurezas. Tales diferencias deben considerarse cuando diseñar procedimientos de limpieza, ya que los materiales pueden comportarse de manera diferente.<sup>(9)</sup>

Se requiere el control del cambio a los procedimientos de limpieza validados.

Revalidación debe considerarse en las siguientes circunstancias:

Revalidación en casos de cambios en equipos, productos o procesos,

Revalidación periódica a intervalos definidos.

Los métodos manuales deben reevaluarse a intervalos más frecuentes que los sistemas de limpieza in situ (limpieza en el sitio).

Por lo general, no se considera aceptable "probar hasta que esté limpio". Este concepto implica limpieza, muestreo y prueba, con la repetición de esta secuencia hasta que se alcanza el límite de residuos aceptable. Para el sistema o equipo con proceso de limpieza validado, esta práctica de "probar hasta que esté limpio" no debe ser necesario. La práctica de "probar hasta que

esté limpio" no se considera que reemplace la necesidad para validar los procedimientos de limpieza.

Productos que simulan las propiedades fisicoquímicas de la sustancia a ser pueden utilizarse en lugar de las propias sustancias, cuando las sustancias son tóxicas o peligrosas.

### **3.8. Documentación**<sup>(5)</sup>

Una buena documentación constituye una parte esencial del sistema de garantía de calidad y es clave para operar de acuerdo con los requisitos de las BPM. Los diversos tipos de documentos y medios utilizados deben estar completamente definidos en el sistema de gestión de calidad del fabricante. La documentación puede existir en una variedad de formas, incluidas en papel, electrónicas o medios fotográficos.

El principal objetivo del sistema de documentación utilizado debe establecer, controlar, monitorear y registrar todas las actividades que impactan directa o indirectamente en todo aspecto de la calidad de los medicamentos.

El sistema de gestión de la calidad debe incluir suficientes detalles de instrucción para facilitar una comprensión común de los requisitos. Además de proporcionar un registro suficiente de los diversos procesos y la evaluación de cualquier observación, de modo que pueda demostrarse la aplicación continua de los requisitos.

Hay dos tipos principales de documentación que se utilizan para gestionar y registrar el cumplimiento de las BPM:

- Instrucciones (instrucciones, requisitos) y
- Registros /informes.

La documentación apropiada a la práctica debe aplicarse con respecto al tipo de documento.

Deben implementarse controles adecuados para garantizar la precisión, integridad, disponibilidad y legibilidad de documentos.

Los documentos de instrucciones deben estar libres de errores y estar disponibles. El término "escrito" significa grabado o documentado en medios de los que se pueden obtener datos en una forma legible por humanos.

#### **Documentación de BMP requerida (por tipo):**

- Archivo maestro del sitio:** Un documento que describe las actividades del fabricante relacionadas con las BPM.

- Tipo de instrucciones (instrucciones o requisitos):** Especificaciones que describen en detalle los requisitos con los que los productos o los materiales utilizados u obtenidos durante la fabricación deben ser conformes. Sirven de base para la evaluación de la calidad.
- Fórmulas de fabricación, instrucciones de procesamiento, envasado y pruebas:** Proporciona detalles de todos los materiales de partida, equipos y sistemas computarizados (si los hubiera) a utilizar y especificar todas las instrucciones de procesamiento, envasado, muestreo y análisis. Los controles de proceso y las tecnologías analíticas de proceso que se empleen deben ser especificados cuando sea relevante, junto con los criterios de aceptación.
- Procedimientos:** También conocidos como Procedimientos Operativos Estándar o SOP, proporcionan instrucciones para realizar determinadas operaciones.
- Protocolos:** Dan instrucciones para realizar y grabar ciertas operaciones discretas.
- Acuerdos técnicos:** Se acuerdan entre los contratantes y los aceptadores para sub-contratar ocupaciones.

#### **Tipo de registro / informe:**

- Registros:** proporcionan evidencia de varias acciones tomadas para demostrar el cumplimiento de instrucciones, por ejemplo, actividades, eventos, investigaciones y, en el caso de lotes un historial de cada lote de producto, incluida su distribución.  
Los registros incluyendo datos brutos que se utilizan para generar otros registros.  
Para registros electrónicos regulados los usuarios deben definir qué datos se utilizarán como datos brutos. Al menos, todos los datos sobre las decisiones de calidad en las que se basan deben definirse como datos brutos.
- Certificados de análisis:** proporciona un resumen de los resultados de las pruebas en muestras de productos o materiales junto con la evaluación del cumplimiento de una especificación.
- Informes:** documentan la realización de ejercicios, proyectos o investigaciones particulares, junto con resultados, conclusiones y recomendaciones.

#### **Generación y Control de Documentación.<sup>(5)</sup>**

Se deben definir y respetar todos los tipos de documentos.

Se aplican los requisitos igualmente a todas las formas de tipos de soportes de documentos.

Los sistemas complejos deben entenderse bien

Deben existir controles documentados, validados y adecuados. Muchos documentos (instrucciones y / o registros) pueden existir en formas híbridas, es decir, algunos elementos como electrónicos y otros en papel.

Relaciones y medidas de control para documentos maestros, oficiales

Es necesario establecer copias, manejo de datos y registros tanto para sistemas híbridos como homogéneos.

Controles adecuados para documentos electrónicos como plantillas, formularios y master. Los documentos deben ser implementados. Deben existir controles apropiados para asegurar la integridad del registro durante todo el período de conservación.

Los documentos deben diseñarse, prepararse, revisarse y distribuirse con cuidado. Ellos deben cumplir con las partes relevantes de los archivos de especificaciones del producto, fabricación y Expedientes de autorización de comercialización, según corresponda. La reproducción de documentos de trabajo.

Los documentos maestros no deben permitir que se introduzca ningún error a través de la reproducción proceso.

Los documentos que contienen instrucciones deben ser aprobados, firmados y fechados por personas apropiadas y autorizadas. Los documentos deben tener un contenido inequívoco y ser identificable de forma única. Debe definirse la fecha de vigencia.

Los documentos que contengan instrucciones deben presentarse de manera ordenada y fácil de comprobar. El estilo y el lenguaje de los documentos deben adaptarse al uso previsto.

Los procedimientos operativos estándar, las instrucciones de trabajo y los métodos deben escribirse en un estilo imperativo obligatorio.

Alternativamente, la certificación puede basarse, total o parcialmente, en la evaluación de datos de tiempo (resúmenes e informes de excepciones) de tecnología analítica de procesos relacionados con lotes (PAT), parámetros o métricas según el expediente de autorización de comercialización aprobado.

Los documentos dentro del Sistema de Gestión de Calidad deben revisarse y periódicamente mantenerse al día.

Los documentos no deben estar escritos a mano; aunque, donde los documentos requieran la entrada de datos, debe proporcionarse suficiente espacio para tales entradas.

### **Buenas prácticas de documentación**

Las entradas escritas a mano deben hacerse de forma clara, legible e indeleble.

Los registros deben hacerse o completarse en el momento en que se toma cada acción y en tal de manera que todas las actividades significativas relativas a la fabricación de medicamentos rastreable.

Cualquier alteración hecha a la entrada en un documento debe estar firmada y fechada; a la alteración debe permitir la lectura de la información original.

En su caso, el motivo para la alteración debe registrarse.

### **Retención de documentos**

Debería definirse claramente qué registro está relacionado con cada actividad de fabricación y donde se encuentra este registro. Deben existir controles seguros para garantizar la integridad de la registro durante todo el período de retención y validado cuando corresponda.

Se aplican requisitos específicos a la documentación del lote que debe conservarse durante un año. Después de la expiración del lote al que se refiere o al menos cinco años después de la certificación del lote por la Persona Calificada, lo que sea más largo. Para los medicamentos en investigación, la documentación del lote debe conservarse durante al menos cinco años después de la finalización o interrupción del último ensayo clínico en el que se utilizó el lote. Otros requisitos para La retención de documentación puede describirse en la legislación en relación con tipos específicos de producto (por ejemplo, productos medicinales de terapia avanzada) y especifique que los períodos de retención más largos aplicarse a determinados documentos.

Para otros tipos de documentación, el período de retención dependerá del negocio actividad que respalda la documentación.

Documentación crítica, incluidos datos brutos (por ejemplo relacionado con la validación o estabilidad).

La autorización debe conservarse mientras la autorización permanezca en vigor. Puede ser considerada aceptable retirar cierta documentación (por

ejemplo, datos brutos que respaldan la validación informes o informes de estabilidad) donde los datos han sido reemplazados por un conjunto completo de datos nuevos.

La justificación de esto debe documentarse y debe tener en cuenta los requisitos para retención de la documentación del lote; por ejemplo, en el caso de datos de validación de procesos, los datos brutos adjuntos deben conservarse durante un período al menos mientras los registros de todos los lotes cuya liberación se haya respaldado sobre la base de dicho ejercicio de validación. La siguiente sección ofrece algunos ejemplos de documentos requeridos:

- La gestión de la calidad: El sistema debe describir todos los documentos necesarios para garantizar la calidad del producto y la seguridad del paciente.
- Especificaciones: Debe haber especificaciones debidamente autorizadas y fechadas para el arranque y materiales de embalaje y productos terminados.

### **3.9. Equipo.**<sup>(9)</sup>

El diseño del equipo debería examinarse cuidadosamente.

Áreas críticas (los más difíciles de limpiar) deben identificarse, particularmente en sistemas grandes hay que emplear sistemas de limpieza in situ (CIP) semiautomáticos o completamente automáticos.

Debería utilizarse equipo específico para productos que sean difíciles de eliminar (por ejemplo, residuos de alquitrán o gomitas en la fabricación a granel), para equipos que es difícil de limpiar (por ejemplo, bolsas para secadores de lecho fluido), o para productos con un alto riesgo de seguridad (por ejemplo, productos biológicos o de alta potencia que pueden ser difíciles de detectar por debajo de un límite aceptable).

### **3.10. Establecimiento de límites.**<sup>(9)</sup>

Justificación de la empresa farmacéutica para seleccionar límites para el producto los residuos deben basarse lógicamente en una consideración de los materiales involucrados y su dosis terapéutica. Los límites deben ser prácticos, alcanzables y verificables.

El enfoque para establecer límites puede ser: Validación de limpieza específica del producto para todos los productos, agruparse en familias de productos y elegir un producto "en el peor de los casos", agruparse en grupos de riesgo

(por ejemplo, productos muy solubles, potencia similar, productos altamente tóxicos, difíciles de detectar).

La transferencia de residuos de productos debe cumplir con criterios definidos, por ejemplo, más estricto de los siguientes tres criterios:

No más del 0,1% de la dosis terapéutica normal de cualquier producto aparecen en la dosis máxima diaria del siguiente producto

No aparecerán más de 10 ppm de cualquier producto en otro producto

Ninguna cantidad de residuo debe ser visible en el equipo después de la limpieza.

Los estudios de picos deben determinar la concentración en la que la mayoría de los ingredientes activos son visibles

Para ciertos ingredientes alergénicos, penicilinas, cefalosporinas o potentes esteroides y citotóxicos, el límite debe estar por debajo del límite de detección por los mejores métodos analíticos disponibles. En la práctica, esto puede significar que para estos productos se utilizan plantas dedicadas.

No se puede asegurar que el contaminante se distribuya uniformemente en todo el sistema. También es una conclusión inválida hacer la suposición que un contaminante residual se desgastaría de la superficie del equipo de manera uniforme o que la contaminación podría ocurrir solo al comienzo del lote.

Al establecer límites residuales, puede que no sea adecuado enfocarse solo en reactivo principal desde variaciones químicas (materiales de descomposición activos) puede ser más difícil de eliminar.

### **3.11. Muestreo**<sup>(9)</sup>

Las muestras deben extraerse de acuerdo con el Protocolo de validación de limpieza.

Hay dos métodos de muestreo que se consideran aceptables, directo muestreo de superficie (método de hisopo) y muestreo indirecto (uso de soluciones de enjuague). Una combinación de los dos métodos es generalmente la más deseable, particularmente en circunstancias donde la accesibilidad de las partes del equipo puede mitigar muestreo directo de superficie.

#### **- Muestreo directo de superficie**

Consideraciones:

La idoneidad del material que se utilizará para el muestreo debe determinarse.

Debe determinarse el medio de muestreo.

La capacidad de recuperar muestras, puede verse afectado por la elección del material de muestreo

Es importante asegurarse de que el medio de muestreo y el disolvente satisfactorio se puede utilizar fácilmente.

#### **- Enjuague las muestras**

Las muestras de enjuague permiten tomar muestras de una gran superficie. Adicionalmente, áreas inaccesibles de equipos que no se pueden desmontar de forma rutinaria puede ser evaluado. Sin embargo, debe tenerse en cuenta la solubilidad del contaminante.

Una medición directa de los residuos o contaminantes del producto en él, se debe preparar el disolvente correspondiente cuando se utilicen muestras de enjuague para validar el proceso de limpieza.

#### **3.12. Métodos analíticos.**<sup>(9)</sup>

Los métodos analíticos deben validarse antes de la Validación de limpieza.

Los métodos analíticos utilizados para detectar residuos o contaminantes deberían ser específicos para la sustancia a ensayar y proporcionan una sensibilidad que refleja el nivel de limpieza que la empresa determina como aceptable.

Los métodos analíticos deberían desafiarse en combinación con los métodos de muestreo utilizados, para demostrar que los contaminantes se pueden recuperar de la superficie del equipo y para mostrar el nivel de recuperación, así como la consistencia de recuperación. Esto es necesario antes de que se puedan sacar conclusiones basadas en los resultados de la muestra. Un resultado negativo también puede ser el resultado de técnicas de muestreo deficientes.

#### **3.13. Detergentes.**<sup>(9)</sup>

La eficacia de los procedimientos de limpieza para la eliminación de residuos de detergente debe ser evaluado.

Deben definirse límites aceptables para los niveles de detergente después de la limpieza. Idealmente, no debería detectarse ningún residuo.

Se debe considerar la posibilidad de descomposición del detergente al validar procedimientos de limpieza.

El fabricante debería conocer la composición de los detergentes, si no se dispone de información, deben seleccionarse detergentes alternativos se puede definir la composición. Como guía, se puede consultar la normativa alimentaria.

El fabricante debe asegurarse de que el proveedor de detergente le notifique cualquier cambio crítico en la formulación del detergente.

#### **3.14. Aspectos microbiológicos.**<sup>(37)</sup>

La existencia de condiciones favorables para la reproducción de microorganismos (por ejemplo, la humedad, temperatura, grietas y superficies rugosas) y el tiempo de almacenamiento debería ser considerado. El objetivo debe ser prevenir el exceso de microbios.

- **Contaminación:** El período y, cuando proceda, las condiciones de almacenamiento del equipo antes de la limpieza y el tiempo entre la limpieza y la reutilización del equipo, deben formar parte de la validación de los procedimientos de limpieza. Esto es para brindar confianza en que la limpieza y el almacenamiento de rutina del equipo no permiten la presencia de microbios.

- **Proliferación:** En general, el equipo debe almacenarse seco y bajo ninguna circunstancia debería permitirse que el agua estancada permanezca en el equipo después de operaciones de limpieza.

**CAPITULO IV**  
**DISEÑO METODOLOGICO**

## 4.0 DISEÑO METODOLOGICO

### 4.1. Tipo de estudio:

#### 4.1.1. Bibliográfico:

Se realizó un estudio bibliográfico detallado para recopilar la información referente al tema de Validación de limpieza de equipos.

#### 4.1.2. Transversal:

El estudio del problema, se enfocó en el presente, se realizó una indagación bibliográfica para recopilar, traducir y resumir la información referente a las directrices de las entidades internacionales y nacionales vigentes y su aplicabilidad en el desarrollo de la presente investigación.

El tiempo de ejecución del estudio estuvo definido durante el período de Marzo hasta Agosto de 2021.

### 4.2. Investigación Bibliográfica

Para la ejecución del trabajo de investigación, se llevó a cabo una recopilación y revisión bibliográfica en diferentes sitios web de entidades nacionales e internacionales y las siguientes bibliotecas:

- Dr. Benjamín Orozco de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador (UES).
- Central de la Universidad de El Salvador (UES).
- Universidad Alberto Masferrer (USAM).
- Internet.

### 4.3. Investigación de campo

Se inició el proceso de investigación bibliográfica realizando una búsqueda de información sobre las directrices vigentes de Validación de limpieza fisicoquímica, en entidades y organizaciones reguladoras internacionales y nacionales, como: Guía para la validación de inspecciones de procesos de limpieza (FDA); Recomendaciones sobre; Plan maestro de validación, calificación de instalación y operación, validación de procesos no estériles y validación de limpieza (PIC/S); Guía para la industria Q7A guía de Buenas Prácticas de Manufactura para Ingredientes Activos farmacéuticos (ICH); Buenas prácticas de fabricación: directrices sobre validación. Apéndice 3

Validación de limpieza (OMS), Guía sobre el establecimiento de límites de exposición basados en la salud, usados en la identificación de riesgos en la fabricación de diferentes medicamentos en instalaciones compartidas (EMA) y Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA) 11.03.42:07, Productos Farmacéuticos. Medicamentos de uso humano, Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica (COMIECO).<sup>(7, 9, 14, 19, 24, 45)</sup>

Además de consultar trabajos de graduación, artículos de investigación y documentación complementaria etc.

**- Universo:**

Todas las guías de validación de limpieza de equipos que pueden ser aplicadas a un Laboratorio de Industria Farmacéutica.

**- Muestra:**

Las guías de validación de limpieza fisicoquímica de equipos que pueden ser aplicadas a un Laboratorio de Industria Farmacéutica.

**4.4. Guía para el diseño de un protocolo de validación de limpieza fisicoquímica.**<sup>(4, 12)</sup>

Se elaboró la Guía para el diseño de un protocolo de validación de limpieza fisicoquímica, relacionado todos los conceptos de la investigación bibliográfica.

Partes que comprende la Guía:

- **Introducción:** breve descripción-resumen de lo que engloba la guía, para introducir al lector al tema en cuestión.

- **Objetivo:** Se describió el propósito principal de la guía.

- **Alcance:** Se definió para que laboratorios, áreas, equipos, y que productos es aplicable la guía.

- **Definiciones:** Se incluyó un listado de términos con su significado que son frecuentes en el ámbito de validación de limpieza, pero que probablemente el lector no conozca, para facilitar la comprensión del tema.

- **Siglas y Abreviaturas:** Se detalló el significado de las siglas y abreviaturas utilizadas.

- **Recopilación bibliográfica que proporcionó un marco de referencia en el desarrollo de la guía para el diseño de un protocolo de validación de limpieza fisicoquímica.**

Se realizó una Investigación Bibliográfica, en la cual se recopiló la documentación relacionada a Validación de limpieza encontrándose los siguientes documentos: Guías de validación de limpieza de entidades y organizaciones, Trabajos de graduación, Artículos de investigación y Documentos complementarios.

Los documentos revisados se detallaron en un cuadro con la siguiente información: autor(es), nombre del documento, fecha de revisión y resultados (Ver cuadro N°1)

Cuadro N°1. Revisión bibliográfica

Autor(es)	Nombre del documento	Fecha de revisión	Resultado

- **Descripción de directrices expuestas en las Guías de validación de limpieza fisicoquímica, emitidas por entidades reguladoras y organizaciones internacionales**

Se presentó un cuadro de las Guías Internacionales referentes de validación de limpieza con el año de publicación y las actualizaciones realizadas. (Ver Cuadro N°2).

Cuadro N°2. Guías de validación de limpieza

Entidad Reguladora u Organización	Título de la Guía	Año de publicación/ actualizaciones

Se elaboró un resumen del contenido y un cuadro de las directrices de las Guías Internacionales referentes de validación de limpieza. (Ver cuadro N°3).

Cuadro N°3. Resumen de las directrices de Guías de validación de limpieza de las Entidades Regulatoras u Organizaciones, referentes a la validación de limpieza.

Entidad Reguladora u organización/ documento/ año/ Actualizaciones	Directrices de la Guía

**- Pre-requisitos para realizar la validación de limpieza (documentación previa a la realización de la validación de limpieza).**<sup>(36)</sup>

Se describen los pre-requisitos para realizar la validación de limpieza los cuales son:

**Plan Maestro de Validación (PMV).**<sup>(9,12)</sup>

Se incluye los elementos que conforman un plan maestro de validación.

**Procedimientos de limpieza de equipos.**<sup>(6)</sup>

Se presentó un formato general de un procedimiento de limpieza, destacando los factores a considerar para realizar la validación de limpieza.

**Validación de métodos analíticos.**<sup>(32)</sup>

Se describen parámetros de desempeño a evaluar para el desarrollo de la validación de un procedimiento de limpieza para equipos de fabricación.

**- Etapas de la validación de limpieza.**<sup>(36)</sup>

Se presentan los elementos que intervienen en cada una de estas etapas siguientes:

**Etapa I: Evaluación y definición las condiciones experimentales**

Los siguientes aspectos se deben tener en cuenta para la ejecución de la validación de un procedimiento de limpieza. La realización correcta de la validación de limpieza dependerá de la adecuada definición y selección de las siguientes condiciones:

**Líneas de fabricación de una planta farmacéutica.**<sup>(3, 39, 40)</sup>

Se describe el concepto de línea de fabricación.

### **Análisis de riesgos asociados a la validación de limpieza**<sup>(3, 37)</sup>

Se realizó el análisis de riesgos de la validación de limpieza, para evaluar la selección del peor caso de: Principios activos de los medicamentos o productos fabricados, Equipos de líneas de fabricación y - Puntos de muestreo críticos de las partes y piezas de Equipos de líneas de fabricación en contacto con el producto.

#### **- Análisis de riesgos de la validación de limpieza, para evaluar la selección del peor caso de productos fabricados (Matriz de productos)**<sup>(3, 37)</sup>

Se explicó cómo comparar los productos fabricados en un equipo multipropósito, utilizando una matriz, para seleccionar el producto “peor caso” dentro de una línea de fabricación, utilizando el análisis de riesgo. Se presentaron unos ejemplos. (Ver Cuadro N°4).

Cuadro N°4. Matriz para evaluar y seleccionar los productos a ser removido.

Producto	Dosis mínima diaria	Dosis máxima diaria	Toxicidad DL50 (Ratas)	Solubilidad	Dificultad de limpieza

#### **- Análisis de riesgos de la validación de limpieza, para evaluar la selección del peor caso de Equipos de líneas de fabricación. (Ver Cuadro N°5)**<sup>(37)</sup>

Cuadro N°5. Características de los equipos de la una planta.

Código	Equipo	Desmontable	Material	Facilidad de limpieza	Frecuencia	Puntos muertos

- **Análisis de riesgos de la validación de limpieza, para evaluar la selección del peor caso de puntos de muestreo críticos de las partes y piezas de Equipos de líneas fabricación en contacto con el producto.**<sup>(37)</sup>

Se presentó ejemplos para seleccionar el peor caso de puntos de muestreo críticos de las partes y piezas de equipos de líneas de fabricación en contacto con el producto. (Ver Cuadro N°6).

Cuadro N°6. Ejemplos de equipos para determinar los puntos de muestreo para un equipo.

Sector:			
Nombre del Equipo:			
Marca:	Modelo:		
Fotografías del Equipo o diagramas del equipo	Especificaciones del equipo		
Partes y/o piezas en contacto con el producto/ Puntos de muestreo Críticos	Forma geométrica	Dimensiones	Fórmula para Calcular el área de las piezas
Área Total de las partes del equipo en contacto con el producto	Sumatoria del cálculo de áreas de las Piezas en contacto con el producto		

### **Establecimiento los límites de aceptación.**<sup>(4, 28, 32, 37)</sup>

Se presentó los diferentes criterios de los límites de aceptación para los residuos de los productos fabricados en los equipos.

**Método de muestreo.**<sup>(4, 32)</sup>

Se describen los métodos de muestreo para detectar contaminación fisicoquímica.

**Métodos analíticos.**<sup>(4, 13, 32, 42, 43)</sup>

Se mencionó los métodos analíticos para determinar la contaminación fisicoquímica.

**Recuperación de residuos o recobro.**<sup>(4, 32, 37)</sup>

Se explicó la forma de realizar la recuperación de residuos o recobro.

**Etapa II: Elaboración el protocolo de limpieza.**<sup>(12, 35, 36, 37)</sup>

Se indicó las partes que consta un protocolo de validación de limpieza.

**Etapa III: Ejecución de la validación de limpieza.**<sup>(35, 36, 37)</sup>

En esta investigación se realizó una explicación basada en la documentación revisada, la etapa de ejecución de la validación de limpieza comprende:

- Proceso de validación de limpieza.
- Informe de validación de limpieza.
- Mantenimiento de estado de validado.

**4.5. Diseño del protocolo de validación de limpieza fisicoquímica.**<sup>(12, 37)</sup>

El diseño del protocolo de validación de limpieza fisicoquímica, puede ser aplicado por la Industria Farmacéutica para validar cualquier proceso de limpieza empleado en equipos utilizados en la fabricación.

**- Encabezado y partes iniciales del Protocolo.**<sup>(12)</sup>

El protocolo contiene un encabezado con la siguiente información, y este lo contendrán todas las páginas que conformen el documento del protocolo de validación de limpieza fisicoquímica en equipos de fabricación farmacéutica.

1. Logo del Laboratorio
2. Encabezado que debe contener el siguiente enunciado: Protocolo de validación de limpieza fisicoquímica en equipos de fabricación farmacéutica.
3. Frase de Confidencialidad que todo documento generado lleva.
4. Código de formato interno del Laboratorio. Este es creado en base a lo descrito en el procedimiento interno referente a las políticas de validación de la empresa.

5. Versión del Documento. Se refiere al formato del protocolo.
6. Edición del Protocolo. Se refiere al contenido del protocolo.
7. Duración en tiempo en el que estará vigente el protocolo. Es establecida en base a las políticas internas de cada laboratorio.
8. Nombre del procedimiento de limpieza de equipos a validar.
9. Nombre del Equipo específico.
10. Código interno del Equipo según su respectiva secuencia.
11. La ubicación específica en donde se encuentra instalado el equipo.

La Primera página del protocolo debe tener las firmas de los profesionales que darán la aprobación inicial del mismo para su posterior ejecución. Las firmas serán como mínimo las siguientes:

**Firma y nombre del profesional que elabora el protocolo:** que será la persona con los conocimientos requeridos en Validación de limpieza en equipos de fabricación; y que pertenece al departamento de Garantía de Calidad.

**Firma y nombre del profesional que revisa el protocolo de Validación de limpieza en equipos de fabricación:** que le corresponde a la persona delegada por la Gerencia de Producción y que es la idónea para realizar la dicha actividad.

**Firma y nombre del profesional que aprueba el protocolo de Validación de limpieza fisicoquímica:** que le corresponde al Gerente de Gestión de Calidad o en su defecto al profesional con la autoridad necesario delegado siempre por la Gerencia de Gestión de Calidad. (Ver Cuadro N°7).

Cuadro N°7. Cuadro de Firmas de aprobación inicial del Protocolo de validación de limpieza fisicoquímica en equipos de fabricación farmacéutica.

Elaborado por:	Revisado por:	Aprobado por:
Firma	Firma	Firma
Nombre	Nombre	Nombre
Cargo	Cargo	Cargo
Fecha	Fecha	Fecha

#### **-Cuerpo del protocolo<sup>(12)</sup>**

El cuerpo del protocolo contiene como mínimo la siguiente información y esta se puede modificar dependiendo de las directrices de Buenas Prácticas de Documentación de cada empresa.

**- Objetivo:**

Este se elaboró en base al propósito y el fin de realizar la validación de limpieza fisicoquímica del procedimiento de limpieza del equipo de líneas de fabricación.

**- Alcance:**

En este apartado se incluye el nombre de la validación de limpieza fisicoquímica del procedimiento de limpieza para el (o los) equipo de fabricación.

**- Responsabilidades:**

Se listan las responsabilidades que debe cumplir el personal que estará presente en la realización de la validación de limpieza fisicoquímica de equipos de fabricación. Los departamentos involucrados en la que serán como mínimo los siguientes: Departamento de Gestión de Calidad/Garantía de Calidad, Departamento de Control de Calidad, Departamento de Buenas Prácticas de Manufactura, Departamento de Mantenimiento y Departamento de Producción. Cada uno de estos departamentos tendrá responsabilidades diferentes con el fin de asegurar que las etapas de la validación de limpieza fisicoquímica de equipos de fabricación sean realizadas de una forma íntegra.

**- Identificación del método de limpieza a validar.**

**- Identificación de las condiciones experimentales de la validación.**

**- Procedimiento de validación.**

**- Resultados.**

**- Desviaciones.**

**- Revalidación.**

**CAPITULO V**  
**RESULTADOS Y DISCUSION DE RESULTADOS**

## 5.0 RESULTADOS Y DISCUSION DE RESULTADOS

El objetivo principal de esta investigación fue elaborar una Guía para el diseño de un protocolo de validación de limpieza fisicoquímica.

Ya que el proceso cognitivo sobre la validación de limpieza inicia por la búsqueda de información sobre conceptos y los lineamientos generales, la Guía completa consta por una recopilación bibliográfica, descripción de las Guías de validación de limpieza de entidades limpieza de entidades y organizaciones reguladoras internacionales, el establecimiento de las etapas de validación de limpieza y el diseño de un protocolo de validación de limpieza fisicoquímica.

El primer paso que se realizó fue una recopilación bibliográfica que proporcionó un marco de referencia en el desarrollo de la guía, se consultó diferentes documentos tales como: Guías de validación de limpieza de entidades y organismos internacionales, trabajos de graduación, artículos de investigación y documentos relacionados.

Como resultado se detalló los documentos revisados destacando la información más relevante para fundamentar la investigación.

Para ampliar sobre el tema se describió las directrices expuestas en las Guías de validación de limpieza de entidades y organizaciones reguladoras internacionales tales como:

- Guía para la validación de inspecciones de procesos de limpieza (FDA),
- Recomendaciones sobre: Plan maestro de validación, calificación de instalación y operación, validación de procesos no estériles y validación de limpieza (PIC'S),
- Guía para la industria Q7A Guía de buenas prácticas de manufactura para activos Ingredientes farmacéuticos. (ICH),
- Buenas prácticas de fabricación: directrices sobre validación. Apéndice 3 Validación de limpieza (OMS),
- Guía sobre el establecimiento de límites de exposición basados en la salud, usados en la identificación de riesgos en la fabricación de diferentes medicamentos en instalaciones compartidas (EMA) y

- RTCA 11.03.42:07. Productos Farmacéuticos. Medicamentos de uso humano, Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica (COMIECO).

De las que se resumió el contenido y elementos de cada una de las Guías, para obtener un condensado de la información esencial, ya que estas son muy extensas para abordarlas en su totalidad.

Se establecieron todas las etapas para realizar la validación de limpieza fisicoquímica, las cuales se detallan a continuación:<sup>(36)</sup>

- Etapa I: Evaluación y definición las condiciones experimentales
- Etapa II: Elaboración el protocolo de limpieza
- Etapa III: Ejecución de la validación de limpieza

Luego se diseñó el protocolo de validación de limpieza fisicoquímica, donde se indicó las partes que consta un protocolo de validación de limpieza, el cual podrá ser aplicado por la Industria Farmacéutica para validar cualquier proceso de limpieza empleado en equipos utilizados en la fabricación.

A continuación se detalla el contenido de la Guía para el diseño de un protocolo de validación de limpieza fisicoquímica.



**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR  
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA**



**GUÍA PARA EL DISEÑO DE UN PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE  
LIMPIEZA FISICOQUÍMICA**

**ELABORADO POR: YANIRA BEATRIZ CRUZ CRUZ**

**AGOSTO 2021**

**SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTRO AMERICA.**

## **1. Introducción**

Actualmente son crecientes las exigencias de los organismos reguladores de las Buenas Prácticas de Manufactura para asegurar la calidad y consistencia de los productos farmacéuticos.

Entre los aspectos básicos donde las autoridades realizan mucho más énfasis es el programa de validación, especialmente en la validación de procedimientos de limpieza de los equipos de producción.

No existe una guía clara para realizar la validación de limpieza, solo existen pautas muy generales para la gran variedad de fármacos y situaciones de producción.

Los productos farmacéuticos y sus ingredientes activos pueden ser contaminados por otros productos farmacéuticos e ingredientes activos, por los agentes de limpieza, etc. En muchos casos el mismo equipo puede ser usado para la elaboración de diferentes productos subsecuentes es esencial entonces no solo un buen procedimiento de limpieza sino también una adecuada estrategia de validación de limpieza.

El objetivo principal de esta Guía es orientar en el proceso de validación de limpieza, para diseñar un protocolo de validación de limpieza fisicoquímica; por lo que se realizó una investigación bibliográfica.

Se recopiló información de diferentes documentos y se describió directrices de validación de limpieza de diferentes Guías de las Entidades Reguladoras y Organizaciones, para establecer un marco de referencia.

Además se presentan las diferentes etapas de validación de limpieza para diseñar un protocolo de validación de limpieza fisicoquímica.

## **2. Objetivo**

Orientar en el proceso de validación de limpieza fisicoquímica de equipos utilizados en la fabricación de medicamentos.

## **3. Alcance**

Esta Guía es aplicable a los laboratorios farmacéuticos que requieran un protocolo de validación de limpieza fisicoquímica, independiente del proceso y de la forma farmacéutica.

#### 4. Definiciones

- **Autoridad reguladora:** Ente responsable del Registro Sanitario y/o Vigilancia Sanitaria de cada Estado Parte.<sup>(7)</sup>
- **Equipo multipropósito:** Son equipos de uso general, no específicos a un determinado producto. API fabricado sucesivamente en el mismo equipo cada vez es diferente, lo que implica que el de proceso de limpieza sea eficiente para evitar todo riesgo de contaminación cruzada.<sup>(28)</sup>
- **Limpieza:** Es el proceso de separación por medios físicos, mecánicos, o químicos de la suciedad depositada en los equipos utilizados en la fabricación de medicamentos.<sup>(7)</sup>
- **Línea de fabricación:** Línea de fabricación entendemos al conjunto de operaciones secuenciales en las que se organiza un proceso para la fabricación de un producto.<sup>(39)</sup>
- **Método analítico:** Adaptación específica de una técnica analítica para un propósito de medición seleccionado, en la cual se identifican los recursos materiales y el procedimiento.<sup>(8)</sup>
- **Parámetros de desempeño analítico:** Parámetros de mérito o elementos requeridos para el ensayo de validación: Características de validación que necesitan ser evaluadas y que típicamente corresponden a la siguiente lista: exactitud, precisión, especificidad, límite de detección, límite de cuantificación, linealidad e intervalo de linealidad.<sup>(8)</sup>
- **Peor caso:** Un conjunto de condiciones que abarcan circunstancias y límites de proceso superiores e inferiores, incluyendo aquellos dentro de procedimientos operacionales estándar, que plantean la mayor oportunidad de fallo de proceso o producto en comparación con condiciones ideales.<sup>(32)</sup>
- **Procedimiento analítico:** Descripción detallada de los pasos necesarios para aplicar un método analítico.<sup>(8)</sup>
- **Procedimiento analítico oficial:** Descripción detallada de los pasos necesarios para aplicar un método analítico estandarizado y validado contenido en las bibliografías de referencias oficiales, según listado armonizado por los Países de la Región Centroamericana (Resolución 93-2002, COMIECO 24, septiembre 2002).<sup>(8)</sup>
- **Procedimiento analítico no oficial:** Descripción detallada de los pasos necesarios para aplicar un método analítico desarrollado por el fabricante para la verificación de la calidad de su producto.<sup>(8)</sup>
- **Protocolo de validación de limpieza:** documento previo que sirve como base de trabajo para llegar a establecer un método de limpieza rutinario.<sup>(24)</sup>

- **Técnica analítica:** Es un método que se utiliza para determinar la concentración de un compuesto químico o un elemento químico.<sup>(10)</sup>
- **Tren de fabricación:** Conjunto de equipos que entran en contacto directo con el producto farmacéutico en cualquiera de las etapas de su elaboración.<sup>(3)</sup>
- **Validación:** Establecimiento de la evidencia documental que un procedimiento analítico conducirá con un alto grado de seguridad a la obtención de resultados precisos y exactos dentro de las especificaciones y atributos de calidad previamente establecidos.<sup>(24)</sup>
- **Validación de limpieza:** Es el proceso de establecimiento de pruebas documentales de que un procedimiento de limpieza específico reducirá los residuos de la superficie de los equipos a un nivel predeterminado aceptable.<sup>(24)</sup>
- **Validación de un procedimiento analítico:** Procedimiento para establecer pruebas documentales que demuestren científicamente que un método analítico tiene las características de desempeño que son adecuadas para cumplir los requerimientos de las aplicaciones analíticas pretendidas. Implica la demostración de la determinación de las fuentes de variabilidad y del error sistemático y al azar de un procedimiento, no sólo dentro de la calibración sino en el análisis de muestras reales.<sup>(8)</sup>

## 5. Siglas y Abreviaturas

### 5.1. Siglas

API:	Active Pharmaceutical Ingredient (Ingredientes Farmacéuticos Activos)
BMP:	Buenas Prácticas De Manufactura
BPD:	Buenas Practicas De Documentación
BPF:	Buenas Practicas De Fabricación
BPL:	Buenas Practicas De Laboratorio
CAD:	Consumo Aceptable Diario
COMIECO:	Consejo de Ministros de Integración Económica
DL50:	Dosis Letal 50
FDA:	Food and Drugs Administration (Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos)
FMEA:	Failure Mode And Effects Analysis (Análisis Modal De Fallos y Efectos)
EMA:	Agencia Europea del Medicamento
GMP:	Good Manufacturing Practice (Buenas Prácticas De Manufactura)
HPLC:	High Performace Liquid Chromatography (Cromatografía Liquida de Alta Presión)
ICH:	Internacional Conference on Harmonisation (Conferencia Internacional De Armonización)
ISO:	International Organization for Standarization (Organización Internacional de Normalización)
LAR:	Limite Aceptable Del Residuo
LOAEL:	Lowest Observed Adverse Effect Level (Dosis más baja capaz de Producir Efectos Adversos)
MACO:	Maximum Allowoble Carryover (Máxima Cantidad Permitida de una Sustancia)
NOEL:	No Observed Effect Adverse Level (Nivel No Observable del Efecto)
OMS:	Organización Mundial De La Salud
OPS:	Organización Panamericana De La Salud
PAF:	Practicas Adecuadas De Fabricación
PEO:	Procedimiento Estándar De Operación
PDE:	Permitted Daily Exposure (Exposición Diaria Aceptable)
PIC:	Pharmaceutical Inspection Convention (Convenio sobre la inspección Farmacéutica)

PMV:	Plan Maestro De Validación
RRF:	Risk Ranking and Filtering (Clasificación y filtrado de riesgo)
RTCA:	Reglamento Técnico Centroamericano
SOP:	Standard Operating Procedures (Procedimiento Estándar de Operación)
TOC:	Total Organic Carbon (Carbono Orgánico Total)
TTC:	Thresholders of Toxicológica Concern (Umbral de Preocupación Toxicológica)
UHPLC:	Ultra High Performance Liquid Chromatography (Cromatografía Líquida de ultra alta presión)
USP:	United States Pharmacopeia (Farmacopea de los Estados Unidos)
VICH:	Conferencia Internacional Veterinaria sobre Armonización

## 5.2. Abreviaturas

ppm:	Partes por Millón
µg:	microgramos
mg:	miligramos
cm <sup>2</sup> :	centímetros cuadrados
kg:	kilogramos
S:	siemens
nm:	nanómetros
L:	litros

## 6. Recopilación bibliográfica que proporcionó un marco de referencia en el desarrollo de la guía para el diseño de un protocolo de validación de limpieza fisicoquímica.

Se realizó una Investigación Bibliográfica, en la cual se recopiló la documentación relacionada a Validación de limpieza encontrándose los siguientes documentos:

- Guías de validación de limpieza de entidades y organizaciones
- Trabajos de graduación
- Artículos de investigación
- Documentos complementarios

Se revisaron los documentos listados anteriormente obteniendo los siguientes resultados:

### 6.1. Guías de validación de limpieza de entidades y organizaciones

Estos documentos brindan la información sobre las directrices y lineamientos generales del proceso de validación de limpieza. (Ver Cuadro N°8)

Cuadro N°8. Revisión bibliográfica de Guías de validación de limpieza de entidades y organizaciones

Autor(es)	Nombre del documento	Fecha de revisión	Resultado
FDA <sup>(19)</sup>	Guía para la validación de inspecciones de procesos de limpieza	Enero/ 2021	Este documento es material de referencia, esta guía está destinada a cubrir la limpieza del equipo solo para residuos químicos; establece los requerimientos generales y la evaluación de la validación de limpieza.
PIC'S <sup>(9)</sup>	Recomendaciones sobre: Plan maestro de validación, calificación de instalación y operación, validación de procesos no estériles y validación de limpieza	Diciembre/2020	El documento comprende recomendaciones sobre calificación de equipos y validación de procesos en la fabricación farmacéutica; y entre las recomendaciones se encuentra la validación de limpieza.

Cuadro N°8 Continuación

Autor(es)	Nombre del documento	Fecha de revisión	Resultado
ICH <sub>(24)</sub>	Guía para la industria Q7A Guía de buenas prácticas de manufactura para activos farmacéuticos. Ingredientes farmacéuticos.	Diciembre/2020	Brinda orientación sobre las buenas prácticas de fabricación (BPF) para la fabricación de principios activos farmacéuticos (API) bajo un sistema adecuado para gestión de la calidad, incluye un capítulo de validación donde se desarrolla un literal sobre validación de limpieza.
OMS <sub>(45)</sub>	Buenas prácticas de fabricación: directrices sobre validación. Apéndice 3 Validación de limpieza	Febrero/ 2021	En este documento se realizó una revisión de las Directrices complementarias sobre Buenas Prácticas de Fabricación: Validación. El texto global que se presenta en este anexo constituye el principio de la nueva orientación sobre validación. Este anexo incluye 7 apéndices que abordan aspectos específicos de validación y están destinados a complementar el texto general sobre validación. En el apéndice 3, se describe los aspectos generales de la validación de la limpieza.
EMA <sub>(14)</sub>	Guía sobre el establecimiento de límites de exposición basados en la salud, usados en la identificación de riesgos en la fabricación de diferentes medicamentos en instalaciones compartidas	Febrero/ 2021	El objetivo de esta guía es recomendar un enfoque para revisar y evaluar datos farmacológicos y toxicológicos de las sustancias activas individuales, que permiten la determinación de los niveles umbral. Estos niveles se pueden utilizar como una herramienta de identificación de riesgos y también utilizarse para justificar la transferencia de los límites utilizados en la validación de la limpieza.

Cuadro N°8 Continuación

Autor(es)	Nombre del documento	Fecha de revisión	Resultado
COMIECO <sup>(7)</sup>	RTCA 11.03.42:07. Productos Farmacéuticos. Medicamentos de uso humano, Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica	Marzo/2021	Este reglamento técnico establece los principios y directrices de las Buenas Prácticas de Manufactura que regulan todos los procedimientos involucrados en la manufactura de productos farmacéuticos. Y los estudios de validación constituyen una parte esencial.

En el numeral 7, se amplía el tema con la descripción de las Guías mencionadas anteriormente; que dictan las normas para realizar la validación de limpieza en equipos de fabricación en la industria farmacéutica.

## 6.2. Trabajos de graduación

Los trabajos de graduación consultados relacionan los conceptos para realizar la validación de los métodos analíticos para determinar los residuos en equipos de fabricación, los cuales están basados en estudios de campo y experimentales. (Ver Cuadro N°9)

Cuadro N°9. Revisión bibliográfica de Trabajos de graduación

Autor(es)	Nombre del documento	Fecha de revisión	Resultado
Ascencio MJ. <sup>(4)</sup> Cruz	Propuesta De Guía Técnica para la Validación de Métodos de Limpieza de Equipos Utilizados en la Fabricación de Formas Farmacéuticas Líquidas Orales No Estériles.	Agosto/ 2020	Este trabajo de graduación se basa en la recopilación bibliográfica de información sobre Validación de métodos de limpieza de equipos, utilizados en la fabricación de formas farmacéuticas líquidas orales no estériles.

Cuadro N°9 Continuación

Autor(es)	Nombre del documento	Fecha de revisión	Resultado
González López, LA. <sup>(20)</sup>	Validación de un Procedimiento de Limpieza en el Área de Producción de Semisólidos y del Equipo de Emulsificación que trabaja con Betametasona en una industria farmacéutica	Mayo/ 2021	En esta investigación se validó dos procedimientos de limpieza, uno en el área de producción de semisólidos y otro en el equipo de emulsificación de una industria farmacéutica, se determinó el límite aceptable de residuos y se establecieron puntos críticos específicos en el equipo y en el área.
Hidalgo Rodríguez, Al. <sup>(21)</sup>	Validación del Método de Limpieza de la Envasadora de Polvos Dos Micro después de la producción de Bencilpenicilina Sódica en Betapharma S.A.	Septiembre/ 2020	En este trabajo de investigación la validación de limpieza de la envasadora de polvos Dos Micro después de la producción de Bencilpenicilina Sódica siguiendo el métodos USP establecido así como también se utilizó instructivos de trabajo de la empresa farmacéutica Betafarma S.A.
Jiménez Arias, AC. <sup>(25)</sup>	Validación del Método de Limpieza de la Encapsuladora Automática Bosh luego de la Producción de Cápsulas de Dicloxacilina en Betapharma S.A.	Enero/2021	Este trabajo de investigación está orientado a la validación de métodos de limpieza utilizado en la encapsuladora automática Bosch tomando como molécula de referencia para este estudio la Dicloxacilina, dicho estudio se ha realizado mediante la técnica de Cromatografía líquida de alta presión

### Cuadro N°9 Continuación

Autor(es)	Nombre del documento	Fecha de revisión	Resultado
Morales Henríquez, ML. <sup>(32)</sup>	Validación del Procedimiento de Limpieza del Proceso de Manufactura de Caramelos de Laboratorios Elmor, S.A.	Agosto/ 2020	Éste trabajo describe la Validación del método analítico para la cuantificación de Cloruro de Cetilpiridinio. La ejecución de dicho método incluye los requisitos exigidos por la USP
Rezquellah Wafae <sup>(37)</sup>	Validación de los Procesos de Limpieza en la Industria Farmacéutica, Mediante la Aplicación del Análisis de Riesgo, Seguridad Toxicológica y UHPL.	Abril/ 2021	Esta investigación contiene las normas de la correcta fabricación mediante el establecimiento de límites de aceptación lógicos y justificables, se creó un sistema de gestión de la validación de los procesos de limpieza utilizados en una planta piloto. Se aplicó el concepto de calidad total y las herramientas propuestas por las ICH Q10, Q9 y Q8; así como los criterios para establecer los límites de validación de limpieza, para aplicar el análisis de riesgo y Seguridad Toxicológica, se realizó la limpieza por el análisis de UHPLC

### 6.3. Artículos de investigación

Los Artículos de investigación mencionan los pasos para validar los métodos analíticos utilizados para verificar los residuos en equipos de fabricación, los cuales están fundamentados en estudios de campo y experimentales. (Ver Cuadro N°10)

Cuadro N°10. Revisión bibliográfica de artículos de investigación

Autor(es)	Nombre del documento	Fecha de revisión	Resultado
Magda A., Mona A., Ahmed R. <sup>(29)</sup>	La utilidad de la Validación de la Limpieza por HPLC-UV para la Determinación de Residuos de Tirofibán.	Diciembre/ 2020	El estudio tiene como objetivo validar un método analítico sencillo para utilizarlo en la verificación de la presencia residual de Tirofibán en equipos utilizados en su área de producción y confirmar la eficiencia de los procedimientos de limpieza.
Araújo J., Daners M., Falero M., Laulhé S. y Poggi M. <sup>(3)</sup>	Validación de Limpieza en el Dirección General de Salud y Consumidores Salud Pública y Evaluación de Riesgos Productos Farmacéuticos/ Laboratorio Farmacéutico de la Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas. Montevideo. Uruguay	Marzo/ 2021	En este artículo de investigación se validó la limpieza de equipos de fabricación de comprimidos. , el cual dividió el proceso en compresión previa granulación vía húmeda y compresión directa, a partir del estudio de riesgo se seleccionó el activo Trimetoprim en el producto Sulfaprim o Sulfaprim fuerte para granulación vía húmeda y el activo Bromazepan en el producto Bromazepan para compresión directa.

#### 6.4. Documentos complementarios

Esta documentación desglosa conceptos que complementan el proceso de validación de limpieza; tales como el análisis de riesgo, validación de métodos analíticos, diseño de protocolos y las etapas que intervienen en la validación de limpieza. (Ver Cuadro N°11)

Cuadro N°11. Revisión bibliográfica de Documentos complementarios

Autor(es)	Nombre del documento	Fecha de revisión	Resultado
ICH <sup>(22)</sup>	Directrices de calidad ICH	Julio / 2021	Es un directorio de las directrices ICH, que se refieren a los logros de armonización en el área de Calidad, incluyen hitos fundamentales como la realización de estudios de estabilidad, la definición de umbrales relevantes para las pruebas de impurezas y un enfoque más flexible

Cuadro N°11 Continuación

Autor(es)	Nombre del documento	Fecha de revisión	Resultado
ICH <sub>(22)</sub>	Directrices de calidad ICH	Julio / 2021	de la calidad farmacéutica basado en la gestión de riesgos de Buenas Prácticas de Fabricación (GMP). El directorio incluye las siguientes directrices: Q1A - Q1F Estabilidad, Q2 Validación Analítica, Q3A - Q3E Impurezas, Q4A - Q4B Farmacopeas, Q5A - Q5E Calidad de productos biotecnológicos, Q6A - Q6B Especificaciones, Q7 Buenas Prácticas de Fabricación, Q8 Desarrollo Farmacéutico, Q9 Gestión de Riesgos, Q10 Sistema de calidad farmacéutica, Q11 Desarrollo y fabricación de sustancias farmacéuticas, Q12 gestión del ciclo de vida, Q13 Fabricación continua de sustancias farmacéuticas y productos farmacéuticos y Q14 Desarrollo de procedimientos analíticos.
ICH <sub>(23)</sub>	Validation of analytical procedures: text and methodology Q2.	Marzo/ 2021	Según esta guía los métodos analíticos se dividen en 3 categorías, para los cuales establece los parámetros de desempeño de la validación de métodos analíticos físicoquímicos y microbiológicos utilizados en el control de calidad de medicamentos
ICH <sub>(15)</sub>	Guideline Q9 on Quality Risk Management Step 5.	Marzo/ 2021	El propósito de este documento es ofrecer un enfoque sistemático para la gestión de riesgos de calidad, sirve como una base o documento de recursos que es independiente pero respalda otros documentos de calidad de ICH. Documenta y complementa las prácticas requisitos, estándares y directrices de calidad existentes dentro de la industria farmacéutica y el entorno regulatorio. Específicamente proporciona orientación sobre los principios y algunas de las herramientas de gestión de riesgos de calidad que pueden permitir una gestión más eficaz

Cuadro N°11 Continuación

Autor(es)	Nombre del documento	Fecha de revisión	Resultado
Unites States Pharmacopeia Convention <sup>(18)</sup>	Farmacopea de los Estados Unidos de América Formulario Nacional. USP38-NF33/ Validación de procedimientos Farmacopeicos. <1225>	Marzo/ 2021	Es un apartado que establece los parámetros de desempeño de la validación de métodos analíticos fisicoquímicos y microbiológicos utilizados en el control de calidad de medicamentos.
COMIECO <sup>(8)</sup>	Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.39: 06 Productos Farmacéuticos. Validación de Métodos Analíticos para la Evaluación de la Calidad de los Medicamentos.	Abril/ 2021	Este reglamento técnico tiene por objeto establecer las directrices para la validación de métodos analíticos fisicoquímicos y microbiológicos utilizados en el control de calidad de medicamentos.
Dirección General de Salud y Consumidores y Evaluación de Riesgos Productos Farmacéuticos <sup>(5)</sup>	Comisión Europea Las Normas que rigen los Medicamentos en la Unión Europea. Volumen 4	Marzo/ 2021	Este documento proporciona orientación para la interpretación de los principios y directrices de buenas prácticas de fabricación (BPF) de medicamentos. Menciona los diversos tipos de documentos y medios utilizados que deben estar completamente definidos en el sistema de gestión de calidad del fabricante. La documentación puede existir en una variedad de formas, incluidas en papel, electrónicas o medios fotográficos.
López Marzo A. M., Pierre Marzo R. A. <sup>(28)</sup>	Establecimiento del Límite Aceptable para el Residuo de Limpieza en los Equipos de Producción de la Industria farmacéutica.	Agosto/ 2020	Recopila y analiza diferentes criterios para el cálculo de y selección del límite aceptable del residuo, propone soluciones para algunas situaciones que pudieran aparecer en la práctica y se destaca la importancia de un correcto establecimiento del límite.

Cuadro N°11 Continuación

Autor(es)	Nombre del documento	Fecha de revisión	Resultado
Echeverría Serrano JE, Martínez Peña AI. <sup>(12)</sup>	Elaboración de Protocolos de Calificación de Instalación y Operación para mezclador /granulador y secador de lecho fluido para Formas Farmacéuticas Solidas no estériles.	Febrero/ 2021	El estudio comprende varios pasos para la calificación de equipos y uno de estos involucra la elaboración de protocolos para la calificación de diseño, de instalación, de operación y de desempeño.
Quality Desing <sup>(36)</sup> By	Importancia y Etapas para la Validación de Limpieza de Equipos de Fabricación.	Enero/ 2021	Este documento es una propuesta de un grupo de consultoría internacional en validación, calificación y gestión de calidad; sobre las etapas y prerequisites de validación de limpieza
<a href="https://www.scribd.com/document/105654787/protocolo-de-validacion-de-limpieza">https://www.scribd.com/document/105654787/protocolo-de-validacion-de-limpieza</a> <sup>(35)</sup>	Protocolo de validación de limpieza	Marzo/ 2021	Este documento propone un protocolo de validación de limpieza, el objetivo de este protocolo es describir detalladamente los pasos a seguir para recopilar evidencia documental, a fin de asegurar que los procedimientos de limpieza remueven residuos de productos, agentes de limpieza y contaminación microbiana a niveles aceptables.

Posterior a la recopilación y revisión de la investigación bibliográfica se seleccionaron todos los conceptos necesarios de validación de limpieza.

Las Guías de validación de limpieza, contienen la información de los requerimientos generales del proceso.

Los trabajos de graduación y artículos de investigación consultadas indican como realizar la validación de limpieza en diferentes escenarios.

Y la documentación complementaria apoya con diferentes conceptos que interviene en el proceso como el análisis de riesgo, validación de métodos analíticos, diseño de protocolos y las etapas que intervienen en la validación de limpieza.

**7. Descripción de las directrices expuestas en las Guías de validación de limpieza fisicoquímica, emitidas por las siguientes entidades reguladoras y organizaciones internacionales.** .(19)(9)(24)(45)(14)(7)

La validación de limpieza es un componente crítico de un programa eficaz de cumplimiento de BPM en cualquier planta de fabricación de medicamentos regulados. De hecho, la validación de limpieza en la industria farmacéutica ha sido uno de los temas más en evolución y debate; a medida que la industria pasa hacia una validación basada en el riesgo y la ciencia del modelo tradicional y hacia los límites de exposición basados en la salud a partir de métodos tradicionales.<sup>(16)</sup>

En esta investigación se recopiló el estado actual de las Guías de validación de limpieza de las entidades reguladoras y organizaciones.

A continuación, se presenta un cuadro que relaciona la entidad reguladora y organizaciones, con el título de la Guía, año de vigencia y actualizaciones realizadas. (Ver cuadro N°12).

**Cuadro N°12. Guías de validación de limpieza entidades reguladoras y organizaciones.** .(19)(9)(24)(45)(14)(7)

<b>Entidad Reguladora u Organización</b>	<b>Título de la Guía</b>	<b>Año de publicación/ Última Revisión</b>
FDA <sup>(19)</sup>	Guía para la validación de inspecciones de procesos de limpieza	Primera revisión: 1993 Última Revisión 2014
PIC/ S <sup>(9)</sup>	Recomendaciones sobre: Plan maestro de validación, calificación de instalación y operación, validación de procesos no estériles y validación de limpieza	Primera revisión: 1998 Última Revisión 2007
ICH <sup>(24)</sup>	Guía para la industria Q7A Guía de buenas prácticas de manufactura para activos Ingredientes farmacéuticos	Primera revisión: 2000
OMS <sup>(45)</sup>	Buenas prácticas de fabricación: directrices sobre validación. Apéndice 3 Validación de limpieza	Primera revisión: 2014 Última Revisión 2019

Cuadro N°12 Continuación

Entidad Reguladora u Organización	Título de la Guía	Año de publicación/ Última Revisión
EMA <sub>(14)</sub>	Guía sobre el establecimiento de límites de exposición basados en la salud, usados en la identificación de riesgos en la fabricación de diferentes medicamentos en instalaciones compartidas	Primera revisión: 2015
COMIECO <sub>(7)</sub>	RTCA 11.03.42:07, Productos Farmacéuticos. Medicamentos de uso humano, Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica.	Primera revisión: 2006 Última Revisión 2014

Se realizó una secuencia cronológica con el objetivo de representar gráficamente la evolución de Normativas referentes a la validación de limpieza Físicoquímica. (Ver figura N°1)

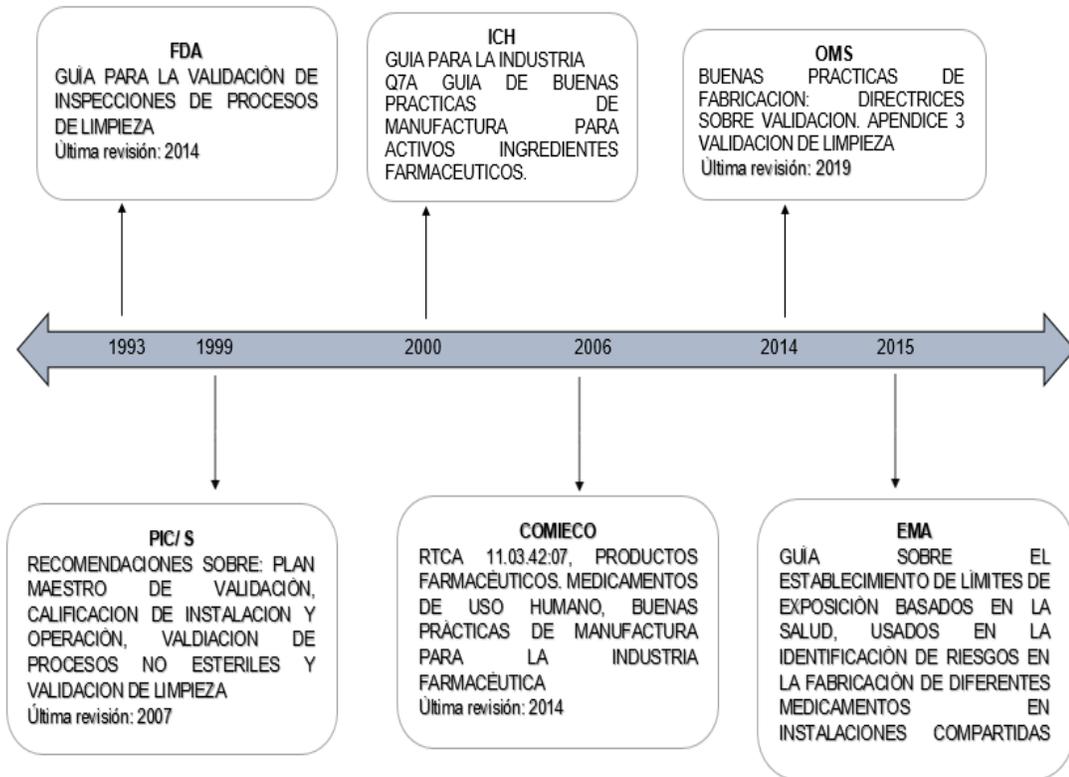


Figura N°1. Secuencia Cronológica de Normativas referentes a la validación de limpieza físicoquímica.

## **7.1. Resumen de las Guías de Validación de limpieza de las diferentes entidades reguladoras u organizaciones.** .(19)(9)(24)(45)(14)(7)

A continuación, se presenta el resumen de cada una de las Guías de Validación de limpieza de las diferentes entidades reguladoras u organizaciones, para conocer el contenido y elementos que intervienen en el proceso; obteniendo un condensado de la información esencial, ya que estas son muy extensas para abordarlas en su totalidad.

### **- FDA. Guía para la validación de inspecciones de procesos de limpieza.** .(19)

Esta guía está diseñada para establecer la consistencia y uniformidad de la inspección al discutir las prácticas que se han considerado aceptables (o inaceptables). Al mismo tiempo, se debe reconocer que para la validación de limpieza, como ocurre con la validación de otros procesos, puede haber más de una forma de validar un proceso. Al final, la prueba de cualquier proceso de validación es si los datos científicos muestran que el sistema funciona consistentemente como se espera y produce un resultado que cumple consistentemente con especificaciones predeterminadas.

Esta guía está destinada a cubrir la limpieza del equipo solo para residuos químicos.

La FDA espera que:

- Las empresas cuenten con procedimientos generales escritos sobre cómo se validarán los procesos de limpieza.
- Los procedimientos generales de validación aborden quién es responsable de realizar y aprobar el estudio de validación, los criterios de aceptación y cuándo se requerirá la revalidación.
- Las empresas preparen por adelantado protocolos de validación por escrito específicos para los estudios que se realizarán en cada sistema de fabricación o pieza de equipo, que deben abordar cuestiones como los procedimientos de muestreo y los métodos analíticos que se utilizarán, incluida la sensibilidad de esos métodos.
- Las empresas realicen los estudios de validación de acuerdo con los protocolos y documenten los resultados de los estudios.
- La FDA espera un informe de validación final que sea aprobado por la gerencia y que indique si el proceso de limpieza es válido o no. Los datos

deben respaldar la conclusión de que los residuos se han reducido a un "nivel aceptable". (Ver Anexo N°1)

**- PIC/S. Recomendaciones sobre: Plan maestro de validación, calificación de instalación y operación, validación de procesos no estériles y validación de limpieza.**<sup>(9)</sup>

Se describen los principios básicos y la aplicación de la calificación y validación. En el Anexo 15 del PIC/S y la Guía de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) de la Unión Europea (UE).

El documento comprende recomendaciones individuales sobre cuatro temas relacionados con calificación de equipos y validación de procesos en la fabricación farmacéutica, tales como:

- Plan Maestro de Validación.
- Cualificación operativa y de instalación.
- Validación de procesos no estériles.
- Validación de limpieza.

Las cuatro recomendaciones que definen principios generales pertenecientes a cada uno de los temas.

El propósito de este documento es proporcionar una guía para los inspectores de BPM en revisar los temas cubiertos para usarlos con fines de capacitación y en preparación para inspecciones.

**- ICH. Guía para la industria Q7A Guía de buenas prácticas de manufactura para activos Ingredientes farmacéuticos.**<sup>(24)</sup>

Este documento está destinado a proporcionar orientación sobre las buenas prácticas de fabricación (BPF) para la fabricación de principios activos farmacéuticos (API) bajo un sistema adecuado para gestión de la calidad. También está destinado a ayudar a garantizar que los API cumplan con la calidad y pureza características que pretenden, o se representan poseer.

En esta guía, el término fabricación se define para incluir todas las operaciones de recepción de materiales, producción, envasado, reembalaje, etiquetado, reetiquetado, control de calidad, liberación, almacenamiento y distribución de API y los controles relacionados.

En esta guía, el término debe identificar recomendaciones que, cuando se siguen, garantizarán el cumplimiento de las Regulaciones actuales de buenas prácticas de fabricación (CGMP Current Good Manufacturing Practice por sus siglas en ingles).

Se puede utilizar un enfoque alternativo si dicho enfoque satisface los requisitos de la normativa aplicable.

A los efectos de esta guía, los términos buenas prácticas de fabricación actuales y las Buenas Prácticas de Fabricación son equivalentes.

La guía en su conjunto no cubre aspectos de seguridad para el personal involucrado en fabricación, ni aspectos relacionados con la protección del medio ambiente. Estos controles son inherentes responsabilidades del fabricante y se rigen por las leyes nacionales.

Esta guía fue desarrollada dentro del Grupo de Trabajo de Expertos (Q7A) de la Conferencia Internacional sobre Armonización de los requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos de uso humano (ICH) y ha sido sujeto a consulta por parte de las partes reguladoras, de acuerdo con el proceso ICH. (Ver Anexo N°2)

**- OMS. Buenas prácticas de fabricación: directrices sobre validación. Apéndice 3 Validación de limpieza.**<sup>(45)</sup>

Estas directrices se centran principalmente en el concepto general de calificación y validación y no pretenden ser prescriptivos en validaciones específicas. Este documento sirve solo como guía general y los principios pueden considerarse útiles en su aplicación en la producción y control de materias primas y productos farmacéuticos terminados, así como otras áreas. Aunque los principios tratados en esta directriz son aplicables, la calificación y validación de productos, métodos, procesos y sistemas, como métodos bioanalíticos y fabricación procesos para productos estériles, pueden requerir otras consideraciones y un enfoque detallado que está más allá del alcance de este documento.

Hay muchos factores que afectan los diferentes tipos de validación y por lo tanto, no pretende definir y abordar todos los aspectos relacionados con un tipo particular de validación.

El texto general en la parte principal de estas directrices puede ser aplicable a la calificación y validación de locales, equipos, servicios públicos, sistemas, métodos, procesos y procedimientos.

Establece los conceptos de validación, la relación entre validación y calificación, documentación, Plan maestro de validación, Protocolos de calificación y validación, Informes de calificación y validación, Calificación, Revalidación, Validación de procesos, Gestión del cambio, Gestión de desviaciones, Calibración y verificación

Los siguientes apéndices incluidos en el documento abordan aspectos específicos de validación y están destinados a complementar el texto general sobre validación:

- Apéndice 1 Validación de los sistemas de calefacción, ventilación y aire acondicionado
- Apéndice 2 Validación de sistemas de agua para uso farmacéutico
- Apéndice 3 Validación de limpieza
- Apéndice 4 Validación del procedimiento analítico
- Apéndice 5 Validación de sistemas informáticos
- Apéndice 5 Validación de sistemas informáticos
- Apéndice 6 Directrices sobre calificación
- Apéndice 7 Validación del proceso no estéril

#### Apéndice 3 Validación de limpieza

Estas pautas describen los aspectos generales de la validación de la limpieza, excluyendo la limpieza o inactivación especializada que pueda ser necesaria, por ejemplo, para la eliminación de contaminantes virales o micoplasmáticos en la industria manufacturera de biológicos.

La validación de limpieza sería aplicable para una limpieza crítica como limpieza entre fabricación de un producto y otro, de superficies que entran en contacto con productos, medicamentos y API. (Ver Anexo N°3)

#### **- EMA. Guía sobre el establecimiento de límites de exposición basados en la salud, usados en la identificación de riesgos en la fabricación de diferentes medicamentos en instalaciones compartidas.**<sup>(14)</sup>

La directriz se ha revisado para promover un enfoque científico y basado en el riesgo, se refiere a una evaluación para establecer valores “umbral” para la identificación de riesgos.

La limpieza es una medida de reducción de riesgos y los límites de transferencia, los estudios de validación de limpieza son ampliamente utilizados en la industria farmacéutica. Se adoptan una variedad de enfoques para establecer estos límites y, a menudo, no tienen en cuenta los datos farmacológicos y toxicológicos disponibles. Por lo tanto, se justifica un enfoque más científico caso por caso para la identificación de riesgos y para apoyar la reducción de riesgos medidas para todas las clases de sustancias farmacéuticas.

El objetivo de esta guía es recomendar un enfoque para revisar y evaluar datos farmacológicos y toxicológicos de las sustancias activas individuales y, por lo

tanto, permiten la determinación de los niveles umbral; estos niveles se pueden utilizar como una herramienta de identificación de riesgos y también utilizarse para justificar la transferencia de los límites utilizados en la validación de la limpieza.

Los principios generales descritos en esta directriz para derivar un valor umbral para la identificación de riesgos podrían aplicarse a los ingredientes farmacéuticos activos (API) cuando sea necesario.

La desviación del enfoque principal destacado en esta guía para derivar niveles de umbral seguros podría ser aceptada si está adecuadamente justificada.

El alcance de la directriz es garantizar la seguridad de los pacientes humanos y los animales de destino expuestos a sustancias activas residuales a través de medicamentos, así como consumidores potencialmente expuestos a las sustancias activas residuales presentes en los alimentos de origen animal como resultado del tratamiento de los alimentos, la producción de animales con medicamentos veterinarios en los que están presentes sustancias activas residuales.

Este documento tiene como objetivo recomendar un enfoque para derivar una base científica del valor umbral para las sustancias activas individuales que se aplicarán para la identificación de riesgos.

La pauta describe cómo deben presentarse los datos sobre los que se deriva el valor umbral para lograr un enfoque claro y armonioso en toda la industria farmacéutica.

Esta guía establece los nuevos criterios para determinar límites de limpieza que tiene en cuenta datos farmacológicos y toxicológicos, los cuales son:

- Determinación de límites de exposición basados en la salud, cálculo de la exposición diaria permitida (PDE).
- Límites de las impurezas genotóxicas en forma de umbral de preocupación toxicológica (TTC). (Ver Anexo N°4)

**- COMIECO. RTCA 11.03.42:07. RTCA 11.03.42:07, Productos Farmacéuticos. Medicamentos de uso humano, Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica.<sup>(7)</sup>**

Este documento fue aprobado por los Subgrupos de Medidas de Normalización y Medicamentos y Productos Afines de la Región Centroamericana. La oficialización de este Reglamento Técnico, conlleva la aprobación por el Consejo de Ministros de Integración Económica (COMIECO).

Los miembros participantes del comité son:

- Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala

- Dirección Nacional de Medicamentos de El Salvador
- Ministerio de Salud de Nicaragua
- Secretaria de Salud Pública de Honduras
- Ministerio de Salud de Costa Rica

Los respectivos Comités Técnicos de Normalización a través de los Entes de Normalización de los Estados Miembros que Integran la Región Centroamericana, y sus sucesores, son los organismos encargados de realizar el estudio o la adopción de los Reglamentos Técnicos. Están integrados por representantes de la Empresa Privada, Gobierno, Organismos de Protección al Consumidor y Académico Universitario.

Este reglamento técnico establece los principios y directrices de las Buenas Prácticas de Manufactura que regulan todos los procedimientos involucrados en la manufactura de productos farmacéuticos a fin de asegurar la eficacia, seguridad y calidad de los mismos.

Es de aplicación a los laboratorios fabricantes de productos farmacéuticos en los países centroamericanos.

Este reglamento está basado en los siguientes documentos:

- Informe 32. Serie de informes técnicos 823, Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones Farmacéuticas Ginebra 1992.
- Guía de inspección y auto-inspección de Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica de los países centroamericanos.

Relaciona las operaciones de fabricación y licencia sanitaria/permiso sanitario de funcionamiento.

Donde el laboratorio fabricante vela porque todas las operaciones de fabricación se lleven a cabo de conformidad con la información aprobada en la Licencia Sanitaria o Permiso sanitario de funcionamiento otorgado por la Autoridad Reguladora del país.

En este reglamento los estudios de validación constituyen una parte esencial de las buenas prácticas de manufactura y deben efectuarse de acuerdo a un plan maestro y su programa quedando registrados los resultados y conclusiones.

Debe existir un comité multidisciplinario responsable de coordinar e implementar el plan maestro y todas las actividades de validación.

Deben existir equipos conformados por expertos en los diferentes aspectos a validar.

Deben existir protocolos de validación que describan el procedimiento a seguir para la realización de la validación y un informe final o dictamen que resuma los resultados y conclusiones obtenidas, los mismos deben estar debidamente autorizados y archivados.

Se deben realizar y documentar las calificaciones y validaciones de:

- Equipos de producción y control de calidad.
- Métodos analíticos.
- Procesos de producción de no estériles.
- Procesos de producción de estériles.
- Procedimientos de limpieza.
- Sistemas de agua.
- Sistemas de aire.
- Sistemas de vapor (calderas, marmitas y otros).
- Instalaciones.
- Sistemas informáticos, cuando aplique.

Cuando se adopte una nueva fórmula o método de preparación, se deben tomar medidas para demostrar que las modificaciones realizadas dan como resultado un producto que consistentemente posee la calidad exigida.

Debe validarse las modificaciones importantes del proceso de producción incluyendo cualquier cambio en el equipo, condiciones de las áreas de producción o en los materiales que puedan influir en la calidad del producto o en la reproducibilidad del proceso.

Deben establecerse procesos y procedimientos sobre la base de un estudio de validación y deben ser objeto de revalidación periódica de forma crítica para garantizar que siguen siendo capaces de proporcionar los resultados previstos. (Ver Anexo N°5)

## **7.2 Directrices establecidas en las Guías referentes a la validación de limpieza.**<sup>(19)(9)(24)(45)(14)(7)</sup>

Se elaboró un cuadro resumen las directrices de las Guías de validación de limpieza de las Entidades Reguladoras u Organizaciones, las cuales incluyen

los elementos generales que contienen cada una de las Guías. (Ver Cuadro N°13).

Cuadro N°13. Resumen de las directrices de Guías de validación de limpieza de las Entidades Reguladoras u Organizaciones, referentes a la validación de limpieza.

Entidad Reguladora u Organización	Directrices de la Guía
<p style="text-align: center;">FDA<sup>(19)</sup></p> <p>Guía para la validación de inspecciones de procesos de limpieza</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Introducción</li> <li>2. Fondo</li> <li>3. Requisitos generales</li> <li>4. Evaluación de la validación de limpieza               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diseño de equipos</li> <li>- Proceso de limpieza escrito</li> <li>- Métodos analíticos</li> </ul> </li> <li>5. Muestreo               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Muestreo directo de superficie</li> <li>- Control rutinario de la producción en proceso</li> </ul> </li> <li>6. Establecimiento de límites               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Producto placebo</li> <li>- Detergente</li> <li>- Prueba hasta que esté limpio</li> </ul> </li> <li>7. Otras cuestiones</li> </ol>
<p style="text-align: center;">PIC/ S<sup>(9)</sup></p> <p>Recomendaciones sobre: Plan maestro de validación, calificación de instalación y operación, validación de procesos no estériles y validación de limpieza</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>7. VALIDACIÓN DE LIMPIEZA               <ol style="list-style-type: none"> <li>7.1 Principio</li> <li>7.2 Objeto y alcance</li> <li>7.3 General</li> <li>7.4 Documentación</li> <li>7.5 Personal</li> <li>7.6 Equipo</li> <li>7.7 Aspectos microbiológicos</li> <li>7.8 Muestreo</li> <li>7.9 Detergentes</li> <li>7.10 Métodos analíticos</li> <li>7.11 Establecimiento de límites</li> </ol> </li> <li>8. Glosario</li> <li>9. Historial de revisiones</li> </ol>
<p style="text-align: center;">ICH<sup>(24)</sup></p> <p>Guía para la industria Q7A guía de buenas prácticas de manufactura para activos Ingredientes farmacéuticos</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>XII. Validación               <ol style="list-style-type: none"> <li>A. Política de validación</li> <li>B. Documentación de validación</li> <li>C. Calificación</li> <li>D. Enfoques para la validación de procesos</li> <li>E. Programa de validación de procesos</li> <li>F. Revisión periódica de sistemas validados</li> <li>G. Validación de limpieza</li> <li>H. Validación de métodos analíticos</li> </ol> </li> </ol>

Cuadro N°13 Continuación

Entidad Reguladora u Organización	Directrices de la Guía
<p style="text-align: center;">OMS<sup>(45)</sup></p> <p>Buenas prácticas de fabricación: directrices sobre validación. Apéndice 3 Validación de limpieza</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Principio</li> <li>2. Alcance</li> <li>3. General</li> <li>4. Protocolos e informes de validación de limpieza</li> <li>5. Personal</li> <li>6. Equipo</li> <li>7. Detergentes</li> <li>8. Microbiología</li> <li>9. Muestreo</li> <li>10. Métodos analíticos</li> <li>11. Establecimiento de límites aceptables</li> </ol>
<p style="text-align: center;">EMA<sup>(14)</sup></p> <p>Guía sobre el establecimiento de límites de exposición basados en la salud, usados en la identificación de riesgos en la fabricación de diferentes medicamentos en instalaciones compartidas</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Introducción (antecedentes)</li> <li>2. Alcance</li> <li>3. Base jurídica</li> <li>4. Determinación de los límites de exposición basados en la salud               <ol style="list-style-type: none"> <li>4.1 Cálculo de una exposición diaria permitida (PDE)</li> <li>4.2 Uso de datos clínicos</li> <li>4.3 Extrapolación a otras vías de administración</li> </ol> </li> <li>5. Consideraciones específicas</li> <li>6. Informe de la estrategia de determinación de PDE</li> <li>7. Implementación</li> <li>8. Definiciones</li> </ol> <p>Referencias Anexo</p>
<p style="text-align: center;">COMIECO<sup>(7)</sup></p> <p>RTCA 11.03.42:07, Productos Farmacéuticos. Medicamentos de uso humano, Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>16.3. De los protocolos e informes.</li> <li>16.4. De la calificación y validación.</li> </ol> <p>Se deben realizar y documentar las calificaciones y validaciones de:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Equipos de producción y control de calidad.</li> <li>b. Métodos analíticos.</li> <li>c. Procesos de producción de no estériles</li> <li>d. Procesos de producción de estériles.</li> <li>e. Procedimientos de limpieza.</li> <li>f. Sistemas de agua.</li> <li>h. Sistemas de vapor (calderas, marmitas y otros)</li> <li>i. Instalaciones</li> <li>j. Sistemas informáticos, cuando aplique.</li> </ol> <ol style="list-style-type: none"> <li>16.5. De nueva fórmula.</li> <li>16.6. De la validación de modificaciones.</li> <li>16.7. De la revalidación.</li> </ol>

Las Guías de validación de limpieza indican lo siguiente: La Guía de la FDA es la referencia más empleada, menciona los conceptos relacionados de validación de limpieza para residuos químicos, luego las PIC'S abordan los procesos de validación y calificación en la industria farmacéutica, la ICH Q7 se refiere a la validación de limpieza para APIs, la OMS establece las directrices complementarias sobre BPM, en el apéndice 3 se incluyen los lineamientos generales para la validación de limpieza, la EMA aborda los nuevos criterios para establecer límites que están basados a la exposición de la salud y el RTCA establece la validación de limpieza como un requisito para cumplir las BPM.

## **8. Pre-requisitos para realizar la validación de limpieza.**<sup>(6, 9, 12, 32, 36)</sup>

### **8.1. Plan Maestro de Validación (PMV).**<sup>(9)</sup>

La validación en general requiere una preparación meticulosa y una planificación cuidadosa de los distintos pasos del proceso. Además, todo el trabajo involucrado debe realizarse a cabo de una manera estructurada de acuerdo con el trabajo estandarizado formalmente autorizado y procedimientos administrativos. Además, la validación se caracteriza por:

- **Enfoque multidisciplinario:** una característica específica del trabajo de validación es que requiere la colaboración de expertos de diversas disciplinas como farmacéuticos, tecnólogos, metrólogos, analistas químicos, microbiólogos, ingenieros, expertos en control de calidad, validación, etc.
- **Limitaciones de tiempo:** generalmente el trabajo de validación se somete a un tiempo riguroso horarios. Estos estudios son siempre la última etapa antes de tomar nuevos procesos, instalaciones en funcionamiento rutinario.
- **Costos:** los estudios de validación son costosos ya que requieren un tiempo de personal especializado y tecnología cara.

Los factores anteriores requieren un enfoque bien organizado y estructurado que debería estar adecuadamente descrito en un Plan Maestro de Validación (PMV).

El PMV debe presentar una descripción general de toda la operación de validación, su estructura organizativa, su contenido y planificación. El núcleo del PMV es la lista, inventario de los artículos a validar y el cronograma de planificación.

Un PMV ayuda a la gestión, saber qué implica el programa de validación con respecto al tiempo, personas y dinero, y para comprender la necesidad del programa; ayuda a todos los miembros del equipo de validación a conocer sus tareas y responsabilidades, y a los inspectores de GMP a comprender el enfoque de la firma para la validación y establecer un organización de todas las actividades de validación.

Un plan maestro de validación es un documento que resume la situación general de la empresa. Filosofía, intenciones y enfoque que se utilizará para establecer el desempeño.

Todas las actividades de validación relacionadas con operaciones técnicas críticas, relevantes para los controles de productos y procesos dentro de una empresa deben incluirse en un PMV. Esta incluye la calificación de equipos críticos de fabricación y control.

Debe comprender todas las validaciones prospectivas, concurrentes y retrospectivas como, así como revalidaciones.

En el caso de grandes proyectos como la construcción de una nueva instalación, a menudo lo mejor el enfoque es crear un PMV separado. (En tales situaciones, el PMV debe ser parte de la gestión total del proyecto).

### **8.1.1 Formato y contenido**

El PMV debe ser un documento de resumen y, por lo tanto, debe ser breve, conciso y claro. No debe repetir información documentada en otro lugar, pero Consulte los documentos existentes, como los documentos de políticas, los procedimientos operativos estándar y la validación.

### **8.1.2 Protocolos e Informes**

El PMV debe ser acordado por la gerencia y debe contener datos sobre los siguientes temas, capítulos propuestos.

- **Introducción**

Política de validación de la firma, descripción general del alcance de esas operaciones cubierto por el PMV, ubicación y horario (incluidas las prioridades).  
Estructura organizativa de todas las actividades de validación

- **Planta, Proceso y Descripción del producto**

Proporciona una referencia cruzada a otros documentos. Una justificación para la inclusión o exclusión de validaciones, para el enfoque de validación y el alcance de debe incluirse la validación.

Un principio común en los estudios de validación es desafiar los procesos, sistemas, etc. La justificación detrás de cualquier desafío o "peor de los casos" se debe explicar la situación. Se puede considerar la agrupación de productos y procesos con el fin de validar "las peores situaciones de caso". Cuando las situaciones del "peor caso" no se pueden simular. Debería definirse la justificación de las agrupaciones realizadas.

- **Lista de productos, procesos y sistemas a validar**

Todas las actividades de validación incluidas en el PMV deben resumirse y compilado en formato matricial. Dicha matriz debe proporcionar una descripción general y contiene: todos los elementos cubiertos por el PMV que están sujetos a validación que describe el grado de validación requerido. Debe incluir validación de las técnicas analíticas que se utilizarán para determinar el estado de validación de otros procesos o sistemas, el enfoque de validación.

**Relación entre Validación y Calificación.**<sup>(12)</sup>

La validación y la Calificación son componentes esenciales del mismo concepto; el término calificación es normalmente usado para equipos, servicios y sistemas, y validación para procesos. En este sentido, la calificación es parte de la validación. (Ver figura N°2)



Figura N°2. Relación entre validación y Calificación.

En la Industria Farmacéutica se deben realizar y documentar las calificaciones y validaciones de:

- Equipos de Producción y Control de Calidad
- Métodos analíticos
- Procesos de producción de no estériles
- Procesos de producción de estériles
- Procedimientos de limpieza
- Sistemas de agua
- Sistemas de aire
- Sistemas de Vapor (Calderas, marmitas y otros)
- Instalaciones
- Sistemas informáticos, cuando aplique

### 8.2. Procedimiento de limpieza a validar.<sup>(6)</sup>

Es un documento escrito que describe en forma clara y secuencial de cada uno de los pasos a seguir para llevar a cabo de manera reproducible las operaciones del proceso de limpieza, así como las responsabilidades de cada persona involucrada.

Un Procedimiento Estándar de Operación debe satisfacer una serie de normas generales que le hagan operativo o útil como instrumento de comunicación.

En el siguiente cuadro se presentan las consideraciones que se deben incluir en un procedimiento de limpieza. (Ver cuadro N°14)

Cuadro N°14. Consideraciones de un procedimiento de limpieza

<b>De manera más detallada especificarse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Nombre del equipo ó área</li> <li>b) Diagramas y/o planos del equipo (indicar el desarmado cuando este aplique ó áreas)</li> <li>c) Identificación y localización de equipo ó área</li> </ul>
<b>Descripción detallada de los métodos de limpieza</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Especificar los agentes de limpieza</li> <li>b) Condiciones de preparación y uso</li> <li>c) Materiales y utensilios</li> </ul>
<b>Precauciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) En el manejo de sustancias</li> <li>b) En el manejo de equipo</li> </ul>
<b>Frecuencia de ejecución</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Serial: Lotes del mismo producto</li> <li>b) No-serial: Lotes de diferentes productos o diferente concentración</li> </ul>
<b>Designación de responsables:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Personal previamente capacitado, para la limpieza mantenimiento del equipo área ó sistema</li> </ul>

Cuadro N°14 Continuación

<b>Registros (bitácoras)</b>	A) Equipo:	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Código del equipo.</li> <li>b) Nombre del equipo.</li> <li>c) Fecha, hora.</li> <li>d) Producto fabricado y lote.</li> <li>e) Producto y lote fabricado anteriormente.</li> <li>f) Operario</li> </ul>
<b>Registros (bitácoras)</b>	B) Áreas:	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Codificación (identificación).</li> <li>b) Fecha, hora.</li> <li>c) Producto fabricado /lote.</li> <li>d) Operario (operador)</li> </ul>
<b>Etiquetas</b>	Las etiquetas de los equipos deben ser claras, inequívocas, las cuales se clasifican en:	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Etiqueta "Equipo Limpio" y</li> <li>b) Etiqueta "Equipo Sucio"</li> </ul>
	Deben contener los siguientes datos:	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Nombre del equipo / código/ área donde se localiza el equipo.</li> <li>b) Producto fabricado.</li> <li>c) Lote.</li> <li>d) Fecha.</li> <li>e) Vigencia de Limpieza.</li> <li>f) Dictamen del Departamento de Calidad.</li> </ul>
<b>Materiales y agentes de limpieza</b>	A) Materiales para ejecutar la limpieza de áreas y equipo:	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Lienzos (que no desprendan partículas).</li> <li>b) Jalador con mango de aluminio, acero y /o plástico y en caso necesario telescópicos (no de madera).</li> <li>c) Recipientes de acero inoxidable.</li> <li>d) Atomizadores</li> <li>e) Esponjas</li> <li>f) Escobillones</li> </ul>
	B) Materiales utilizados por el personal para la limpieza:	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Guantes de hule.</li> <li>b) Batas.</li> <li>c) Mascarillas.</li> <li>d) Mandiles.</li> <li>e) Lentes de protección.</li> <li>f) Uniforme para proceso de limpieza.</li> <li>g) Botas.</li> <li>h) Casco en caso que aplique.</li> </ul>

Debe estar definido, documentado y aprobado, describiendo en detalle los equipos, materiales, reactivos, parámetros críticos de la limpieza deben ser tiempo, temperatura, tipo de ciclos, números de ciclos, detergentes, mecanismo de limpieza, etc.

### **Mecanismos de limpieza.**<sup>(6)</sup>

En las operaciones de limpieza, el resultado final depende de cuatro factores interrelacionados.

- **Acción mecánica:** se refiere a la eliminación de residuos y contaminantes a través de acciones físicas como el cepillado, lavado y el uso de agua a presión.
- **Acción química:** la acción del agente de limpieza. La elección del método y del producto a utilizar depende de la naturaleza de la suciedad y la superficie a limpiar. Son reacciones químicas de oxidación e hidrólisis que rompen los residuos orgánicos y los contaminantes para que sean fácilmente extraíbles de las superficies.
- **Temperatura del agua:** desempeña un papel importante en la eficacia de los detergentes porque maximiza su eficacia, por eso se tiene que respetar la temperatura recomendada por el fabricante.
- **Tiempo de acción o de contacto:** es el tiempo requerido para que el detergente reaccione con la suciedad con el objetivo de eliminarla.

Si uno de los factores se reduce, se debe compensar mediante el aumento de uno o más de los otros factores.

### **Agentes de limpieza.**<sup>(6)</sup>

La adherencia de residuos a la superficie de equipo de fabricación y de áreas es un fenómeno físico que no puede evitarse. Para remover o disminuir estos residuos se emplean agentes de limpieza, los cuales en la Industria Farmacéutica contienen solo sustancias con valores Dosis Letal (DL) 50 no críticos.

Es importante conocer tanto el proceso de fabricación, como la fórmula cuali-

cuantitativa del producto que se fabrica para elegir de manera adecuada los agentes de limpieza que requiera dicho proceso. Lo anterior lleva a establecer el método de limpieza, método de muestreo y la metodología analítica para la determinación de los residuos.

Existen varios mecanismos para remover los residuos de fabricación y/o limpieza de equipos, áreas, sistemas, etc., incluyendo la acción mecánica, disolución, detergencia y reacción química. Las acciones mecánicas se refieren a cualquiera de las variedades de procesos no químicos incluyendo: cepillados, barridos y el arrastre de partículas con vapor de agua.

También incluye el uso de hielo seco para remoción química.

La disolución emplea solventes orgánicos o agua para disolverlos residuos, esta puede mejorar su actividad por medio del uso de aditivos específicos. La clave de la detergencia es el uso de surfactantes, usualmente en sistemas acuosos. Las acciones primarias de la detergencia son: absorción del agua, emulsificación y dispersión.

Otro mecanismo para la limpieza involucra las reacciones químicas en el cual la naturaleza química básica del residuo se cambia, usualmente por rompimiento de las moléculas grandes en pequeñas que pueden ser más fácilmente removidas por la acción del detergente.

Aunque cada uno de estos son mecanismos separados, durante el proceso de limpieza pueden ser combinados. Existe una gama amplia de agentes de limpieza, los cuales de acuerdo a su estructura química o a su uso comercial. (Ver Cuadro N°15).

Cuadro N°15. Clasificación de agentes de limpieza

Clasificación por	Agente de limpieza
Estructura química	a) Constructores: Polifosfatos, fosfonatos, gluconatos, citratos, Etilendiaminotetracético (EDTA), Nitrilotriacetato (NTA). b) Surfactantes: Compuestos Cuaternario de amonio. c) Agentes complejantes: Nitrilotriacetato, ó Etilendiaminotetracético. d) Agentes secuestrantes: Fosfonatos, polifosfonatos. e) Desespumantes: Etoxilados de óxido de propileno. f) Agentes oxidantes: Donadores de oxígeno e hipocloritos. g) Inhibidores de corrosión: Silicatos, carbohidratos modificados y fosfonatos

Cuadro N°15 Continuación

Clasificación por	Agente de limpieza
Estructura química	h) Agua purificada (caliente, fría). i) Agua para inyección (caliente, fría). j) Soluciones ácidas diluidas, ejemplos: Solución de Ácido Clorhídrico, Solución de Ácido Sulfúrico k) Soluciones alcalinas, ejemplos: Solución de Hidróxido de sodio. l) Solventes, ejemplos: etanol, propanol
Uso comercial	a) Agentes alcalinos: eliminan grasas y materia prima, baja espuma, para superficies brillantes, biodegradable, generalmente es constituido de alcalinos secuestrantes, son humectantes, dispersantes y emulsificantes b) Agentes alcalinos clorados: eliminan grasa y materia prima, trabajan bien incluso a bajas temperaturas, producen baja espuma, con cloro, solubilizan proteínas y azúcares, son alcalinos con poder humectante, secuestrante y dispersante. c) Agentes ácidos: para superficies brillantes, producen baja espuma, algunos son tensoactivos, biodegradable, detergentes concentrados a base de ácido fosfórico, funcionan como aditivos humectantes e inhibidores de corrosión.

### Instalaciones.<sup>(6)</sup>

#### Área de lavado.

Estas áreas deben contar con drenajes independientes de los drenajes sanitarios y pluviales, se consideran drenajes químicos, los cuales deben estar provistos de coladeras tipo sanitarias, las superficies deben ser impermeables en techo, paredes y piso con acabado sanitario, fácil de limpiar y resistentes a los agentes de limpieza. Además dependiendo del tipo de proceso se debe contar con servicios como: vapor, agua purificada, agua para inyección caliente o fría, aire comprimido, extracción de aire, etc.

#### Área de Fabricación

Con el fin de realizar las operaciones de limpieza de acuerdo a los procedimientos y especificaciones, las Áreas de Fabricación deben cumplir con:

a) Las dimensiones deben ser adecuadas considerando el tamaño del equipo, se deben identificar rutas potenciales de contaminación, y/o tipo de servicio para lo cual fueron diseñados para así poder efectuar los procesos de Fabricación correspondientes.

b) Diseño y construcción: El material de construcción debe considerar: que sea material resistente, impermeable, duro, fácil y accesible de limpiar.

c) Todas las instalaciones de ventilación, iluminación, aire, extracciones, etc., se deben conservar de acuerdo a sus características de diseño en base a un programa de mantenimiento preventivo. En general las áreas de fabricación deben tener espacio suficiente y funcional a fin de facilitar el flujo de materiales, también deben ser seguras y con acceso restringido.

### **Personal.**<sup>(6)</sup>

Durante mucho tiempo el personal encargado de llevar a cabo las tareas de limpieza de los cuartos de maquinaria y de producción pertenecía al nivel más bajo de la organización y se consideraba que requerían una capacitación y entrenamiento mínimos. Algunas veces el primer día de trabajo de estas personas era dedicado a actividades de limpieza, mientras se les capacitaba en labores de producción o acondicionamiento. En la actualidad se ha reconocido la importancia de contar con un grupo de operarios calificados, que sean capaces no solo de llevar a cabo los procedimientos correctamente, sino también de comprender los principios y objetivos de lo que implica la limpieza. Para contar con el personal calificado es conveniente cumplir ciertos puntos que tengan como objetivo que el personal responsable que ejecuta las actividades de limpieza conozca, comprenda y ejecute correctamente los procedimientos y se obtenga, consistentemente, el grado de limpieza establecido: perfil del Personal, Descripción del Puesto, Inducción a la empresa, Capacitación continua, Evaluación continua, Calificación continúa.

### **8.3. Validación de métodos analíticos**<sup>(32)</sup>

El método analítico se define como la adaptación específica de una técnica analítica para un propósito de medición seleccionado, el método analítico se valida cuando: la medición analítica es importante (costo, salud, remediación, legal, etc.), por la obligación profesional del analista, el cliente espera confiar en los resultados informados y generalmente los cuestiona cuando aparece algún conflicto (aquí el analista debe demostrar que ha informado la respuesta correcta para la parte analítica del problema del cliente, por la confianza con que el cliente necesita tomar decisiones en base a los resultados analíticos, la toma de muestras: si el laboratorio no puede tomar la muestra o no tiene influencia sobre ello, los resultados deben informarse sobre la base de las muestras como fueron recibidas y destacar este hecho en el informe.

Un método analítico debe validarse cuando se necesita verificar que sus parámetros de aptitud son adecuados para usar para un problema analítico particular.

Por ejemplo, cuando se desarrolla un método nuevo, cuando se revisa un método ya establecido para mejorar o extender a un nuevo problema, cuando el control de calidad indica que el método en uso está cambiando con el tiempo, cuando se usa un método ya establecido en un laboratorio diferente o con diferente analista o con diferente instrumental y para demostrar la equivalencia entre 2 métodos, por ejemplo, un método nuevo y una norma.

Los métodos de análisis utilizados deben ser validados antes del inicio de la validación de limpieza.

La validación de estos métodos permite aumentar la fiabilidad de los resultados que se van obtener.

El objetivo de validar un procedimiento de análisis es demostrar que es apropiado para el uso previsto, en este caso comprobar que no quedan trazas. Para validar el método analítico, deben realizarse una serie de pruebas para evaluar su desempeño, tales como:

- **Prueba de actitud del sistema:** Es una medida del desempeño del instrumento día a día.  
Las pruebas de aptitud del sistema se basan en el concepto que el equipo, el sistema electrónico, las operaciones analíticas y las muestras a analizar constituyen un sistema integral que puede evaluarse como tal.
- **Precisión del método:** Expresa la cercanía de coincidencia (grado de dispersión) entre una serie de mediciones obtenidas de múltiples muestreos de una misma muestra homogénea bajo condiciones establecidas. Puede considerarse a tres niveles: repetibilidad, precisión intermedia y reproducibilidad. Debe determinarse utilizando muestras originales y homogéneas. Sin embargo, si no es posible obtener una muestra homogénea puede ser determinada usando muestras separadas o una disolución de la muestra.
- **Precisión del sistema: Especificidad:** Habilidad de evaluar inequívocamente el analito en presencia de componentes que se puede

esperar que estén presentes. Típicamente éstos pueden incluir impurezas, productos de degradación, el solvente de recobro, placebo, etc.

- **Linealidad del sistema:** Ámbito entre la menor y la mayor concentración de analito en la muestra (incluyendo éstas concentraciones) para las cuales se ha demostrado que el procedimiento analítico tiene el nivel adecuado de precisión, exactitud y linealidad.
- **Linealidad del método:** Habilidad (dentro de un ámbito dado) del procedimiento analítico de obtener resultados de prueba que sean directamente proporcionales a la concentración de analito en la muestra.
- **Precisión (repetibilidad) y exactitud del método:** Precisión obtenida bajo las mismas condiciones de operación en un intervalo corto de tiempo (mismo día), por un mismo analista, en la misma muestra homogénea y en el mismo equipo. Expresa la precisión entre laboratorios como resultado de estudios interlaboratorios diseñados para estandarizar la metodología.
- **Robustez:** Medida de la capacidad de un procedimiento analítico de permanecer inafectado por pequeñas pero deliberadas variaciones en los parámetros del método, tales como: cambio de analista, cambio de equipo, condiciones a de uso normales.
- **Límite de Cuantificación:** Cantidad más pequeña del analito en una muestra que puede ser cuantitativamente determinada con exactitud aceptable. Es un parámetro del análisis cuantitativo para niveles bajos de compuestos en matrices de muestra y se usa particularmente para impurezas y productos de degradación. Se expresa como concentración del analito.
- **Límite de detección:** La menor cantidad de analito que puede detectarse en una muestra, aunque no necesariamente cuantificarse, bajo las condiciones del experimento indicadas. Así, las pruebas de límite confirman simplemente que la cantidad de analito se encuentra por encima o por debajo de un cierto nivel.

## **9. Establecimiento de las etapas para realizar la validación de limpieza fisicoquímica.**<sup>(36)</sup>

### **9.1 Etapa I: Evaluación y definición las condiciones experimentales**<sup>(36)</sup>

Los siguientes aspectos se deben tener en cuenta para la ejecución de la validación de un procedimiento de limpieza.

La realización correcta de la validación de limpieza dependerá de la adecuada definición y selección de las siguientes condiciones:

#### **9.1.1. Líneas de fabricación de una planta farmacéutica**<sup>(3, 39, 40)</sup>

Como línea de fabricación entendemos al conjunto de operaciones secuenciales en las que se organiza un proceso para la fabricación de un producto. Para la fabricación de un gran número de unidades del mismo producto se requiere organizar un montaje en serie de las distintas operaciones requeridas para su transformación de materias prima en producto.

Esto implica la organización del proceso en fases y operaciones que se asignan individualmente o por grupos de trabajo. La asignación se hace a trabajadores y/o a maquinaria y/o herramientas en cada fase u operación. Por lo que la producción en línea también requiere de operarios especializados en las diferentes fases u operaciones.

Otra característica de la producción en línea es que las operaciones se hacen por separado hasta llegar al montaje final de todas ellas para terminar la fabricación del producto.<sup>(39,40)</sup>

En la industria farmacéutica, la fabricación de medicamentos se realiza por fases, en las que intervienen diferentes operaciones farmacéuticas, tales como pesada y dispensación, filtración, granulación, secado, mezclado, compresión, composición, liofilización, acondicionamiento, etc.<sup>(39)</sup>

Para cada una de las operaciones farmacéuticas se utilizan equipos y áreas de fabricación específicos; en cada caso se define un tren o cadena de equipos, lo que constituye finalmente una línea de fabricación.<sup>(3)</sup>

La mayoría de los equipos a utilizar son multipropósito donde un mismo equipo se fabrica una serie de especialidades farmacéuticas

Cada sitio o planta de fabricación tiene sus propias características y no se puede generalizar la validación de limpieza, es por tanto la importancia de comprender cada proceso.

### **9.1.2. Análisis de riesgo en la validación de limpieza.**<sup>(3, 15, 37)</sup>

La gestión de riesgos de calidad es un proceso sistemático para la evaluación, control, comunicación y revisión de los riesgos para la calidad de un medicamento a lo largo del ciclo de vida del producto.

El análisis de riesgo resulta una técnica muy útil y coherente para aplicar la validación de limpieza ya que ayuda a organizar y planificar la validación desde un punto de vista racional.<sup>(37)</sup>

La metodología general del análisis de riesgo se puede resumir en las siguientes etapas:<sup>(15, 37)</sup>

- División del proceso en operaciones (fases)
- Definición de criterios de análisis y evaluación
- Definición de los riesgos por operación (identificación de los riesgos)
- Asignación de valores a cada riesgo (evaluación de análisis de riesgo)
- Implementar las acciones destinadas a reducir la gravedad y/o probabilidad de que se produzca un daño (control del riesgo)
- Transmisión de la información referente a los riesgos entre las personas que gestionan el riesgo y las personas que puede verse afectadas por el daño producido (comunicación del riesgo)
- Actualización del análisis de riesgo

La gestión de riesgos de calidad se describe en el diagrama (Ver Figura N°3)

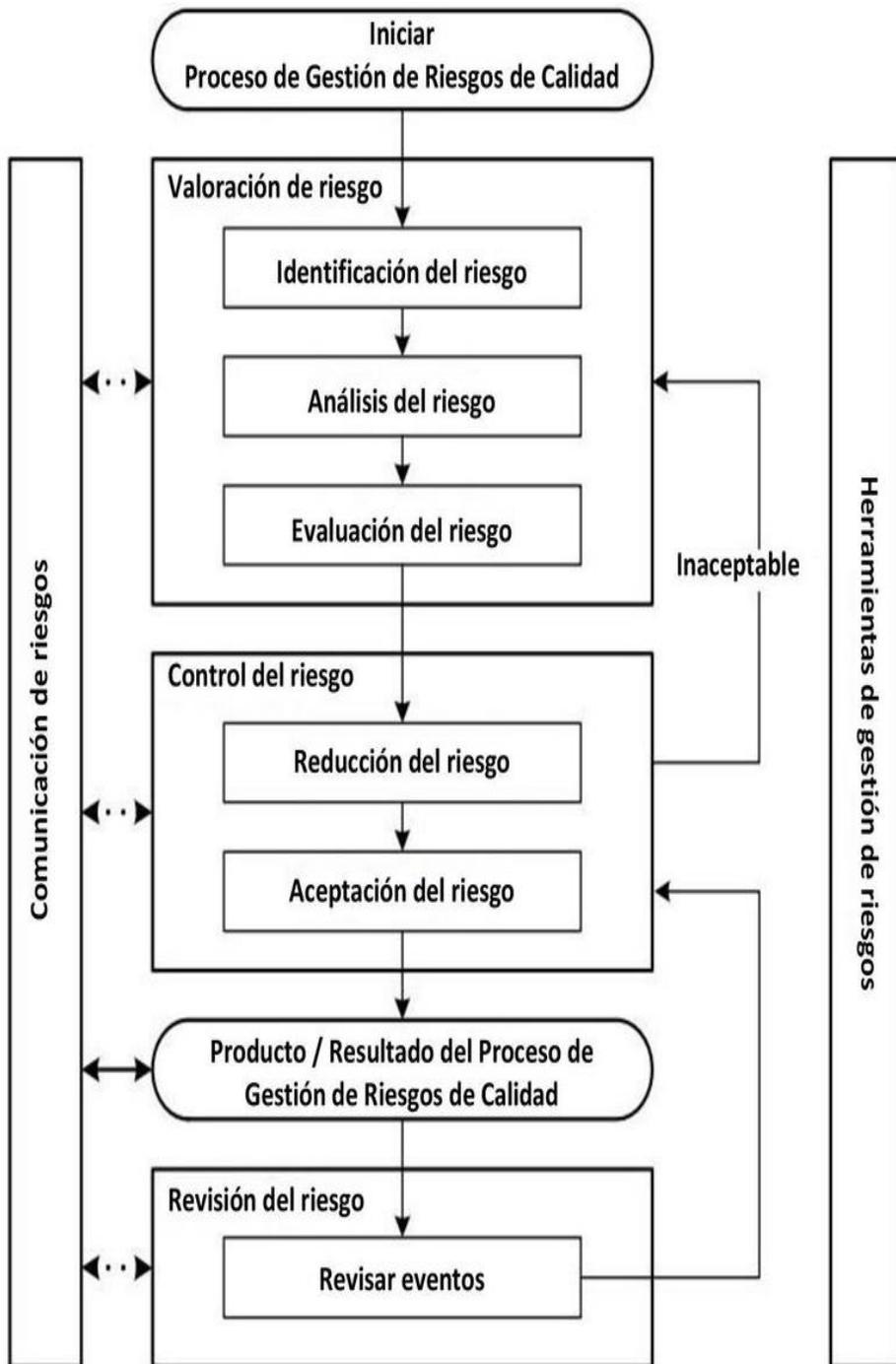


Figura N°3 Descripción general de un proceso típico de gestión de riesgos de calidad.

### **9.1.2.1. Herramientas para el análisis de riesgos.**<sup>(15)</sup>

La industria farmacéutica y los reguladores pueden evaluar y gestionar el riesgo utilizando herramientas de gestión de riesgos y / o procedimientos internos (por ejemplo, procedimientos operativos estándar). A continuación se muestra una lista de algunas de estas herramientas.

- Métodos básicos de facilitación de la gestión de riesgos. (Diagramas de flujo, hojas de verificación, etc.);
- Análisis de efectos del modo de falla (FMEA);
- Análisis de Modo, Efectos y Criticidad de Falla (FMECA);
- Análisis de árbol de fallas (FTA);
- Análisis de peligros y puntos críticos de control (HACCP);
- Análisis de operatividad de peligros (HAZOP);
- Análisis preliminar de peligros (PHA);
- Clasificación y filtrado de riesgos;
- Herramientas estadísticas de apoyo

### **9.1.2.2. Análisis de riesgos asociados a la validación de limpieza.**<sup>(37)</sup>

#### **- Análisis de riesgo de los procedimientos de limpieza.**<sup>(37)</sup>

Se sigue el procedimiento paso a paso, para detectar los puntos críticos del proceso susceptibles de provocar fallos o errores y se establece una puntuación basada en la severidad, probabilidad de ocurrencia y facilidad de detección.

#### **- Análisis de riesgo en el plan maestro de validación.**<sup>(37)</sup>

Es el documento que recoge los criterios de validación, asigna responsabilidades y organiza todas las actividades de la planta susceptibles de dar lugar a error o fallo.

#### **- Análisis de riesgo y el enfoque de la matriz de validación.**<sup>(37)</sup>

Para la validación de limpieza de varios equipos, puede emplearse un enfoque en forma de matriz. Los equipos de similar tamaño y tipo de material se pueden agrupar, y un representante del grupo se puede analizar después de las operaciones de limpieza para validar el proceso de limpieza.

La guía de la FDA, define el “peor caso” como: un conjunto de condiciones que abarcan circunstancias y límites de proceso superior e inferior, incluyendo aquellos dentro de procedimientos operacionales estándar, que plantean la mayor oportunidad de fallo de proceso por producto en comparación con condiciones ideales.

La estrategia de peor caso en los ensayos de validación, reduce la cantidad de los estudios de validación de un sistema o proceso. Al demostrar que el proceso de limpieza es coherente y eficaz para las condiciones del peor caso, todas las demás condiciones están por defecto, validadas.

En esta investigación para evaluar los productos y Equipos para la selección del peor caso se utilizará el análisis de riesgo aplicando las herramientas RRF Y FMEA.

A continuación se presentan los conceptos básicos de las herramientas utilizadas en el análisis de riesgo, para realizar la validación de limpieza.

**- Risk ranking and filtering (RRF)<sup>(37)</sup>**

Metodología para priorizar el riesgo que nos permite la obtención de un listado de los riesgos evaluados y ordenados según su criticidad. Con el resultado se podrá valorar los posibles riesgos a reducir. Se utiliza en sistemas con diversos tipos de riesgos, muchas variables y con consecuencias asociadas variadas.

Fases del RRF:

- 1- identificación del riesgo y establecimiento de grupos de factores de riesgo.
- 2- ponderación del riesgo.

Para asignar valores en la ponderación del grado de riesgo (Ver Cuadro N°16) y factores de riesgo (Ver Cuadro N°17).

Va a depender del autor, el valor que le asigna a cada factor

Cuadro N°16. Grado de riesgo criticidad

Grado de riesgo	Ponderacion
Muy crítico	Dependerá del autor de cada Laboratorio farmacéutico la asignación de valores.
Moderadamente crítico	
Poco crítico	

Cuadro N°17. Factor de riesgo severidad

Factor de riesgo	Ponderacion
Muy severo	Dependerá del autor de cada Laboratorio farmacéutico la asignación de valores.
Moderadamente severo	
Poco severo	

### - Failure mode and effects analysis (FMEA).<sup>(37)</sup>

Se puede aplicar para identificar los peligros y su probabilidad de ocurrencia. Se trata de una herramienta de prevención, para identificar todos los fallos potenciales de un producto, Proceso o sistema antes de utilizarlo, antes de la evaluación de los efectos o consecuencias de los modos de fallo identificados. Es una metodología basada en el conocimiento del producto y/o proceso que permite la gestión de procesos complejos dividiéndolos en pasos sencillos.

#### Las fases de la FMEA.<sup>(37)</sup>

1. Identificación del fallo (que podría fallar).
2. Listar los efectos del posible fallo.
3. Puntuar la criticidad de los efectos (tabla de severidad).
4. Asignar una severidad a los efectos del posible fallo.
5. Establecer posibles causas de fallo.
  - Identificar las causas para cada fallo, no para cada efecto.
6. Asignar una frecuencia del posible fallo (tabla de probabilidad).
7. Identificar los controles de detección y prevención presentes
  - asegurar que los controles detecten las causas o fallos.
8. Asignar un valor de detección de los controles.
9. Calcular el RPN (Risk priority number). Se calcula multiplicando los factores de probabilidad, detectabilidad y gravedad.
10. Resultados=acciones
  - Asignar un responsable de acción/ fecha límite
  - Asignar un responsable de seguimiento.

#### Proceso de FMEA<sup>(37)</sup>

Para aplicarlo se divide el proceso en las partes independientes y después se analiza cada una frente a 3 parámetros:

- Severidad o gravedad
- Detectabilidad
- Probabilidad

Para cada uno se valora si el efecto de no actuar sobre ese factor tendrá consecuencias o efectos de alto, medio o bajo grado sobre cada parámetro. (Ver Cuadro N°18)

Cuadro N°18. Valores de gravedad, probabilidad y dificultad de detección.

Valores de gravedad: Se considera que el riesgo puede ser	Valores de probabilidad	Valores de dificultad de detección
Alto: El resultado de no actuar daría un producto que no cumple con las especificaciones	Alto: muy probable que suceda	Alto: el problema no se puede identificar cuando sucede
Medio: puede tener algún efecto sobre la calidad del producto	Medio: puede suceder en situaciones normales	Medio: el problema puede identificarse cuando sucede
Bajo: no afecta a la calidad del producto, o de forma muy leve	Bajo: muy improbable que suceda	Bajo: el problema se detecta fácilmente cuando sucede

### 9.1.2.3. Análisis de riesgos de la validación de limpieza, para evaluar la selección del peor caso.<sup>(3, 37)</sup>

Se debe realizar el análisis de riesgos de la validación de limpieza, para evaluar la selección del peor caso de:

- Principios activos de los medicamentos o productos fabricados.
- Equipos de líneas de fabricación.
- Puntos de muestreo críticos de las partes y piezas de Equipos de líneas de fabricación en contacto con el producto.

### 9.1.2.4. Análisis de riesgos de la validación de limpieza, para evaluar la selección del peor caso de productos fabricados (Matriz de productos).<sup>(3,37)</sup>

La validación no se realiza sobre todos los principios activos utilizados sino sobre aquellos considerados críticos. Para ello se considera el caso de un producto contaminado con el activo más peligroso y aquel producto que en caso de presentar contaminación expondría de forma más importante al paciente (mayor dosis diaria).

Una vez seleccionados los principios activos se debe determinar el límite de limpieza, esto significa la máxima cantidad de activo permitida en la superficie del equipo, de manera que no constituya un riesgo potencial de contaminación para el producto que se va a elaborar posteriormente.

Los ensayos se realizan sobre principios activos y no excipientes dado que los primeros son los causantes del efecto farmacológico.

Se explicará cómo comparar los productos fabricados en un equipo multipropósito, para seleccionar el producto peor caso dentro de una línea de fabricación, mediante la metodología de Risk Ranking and filtering (RRF).

Los criterios de selección para determinar el producto peor caso se basan en:

**- Dosis.**<sup>(3, 37)</sup>

Los activos con dosis baja generalmente poseen un margen terapéutico estrecho, por lo tanto su aparición como contaminación cruzada en otro producto, aunque sea en bajas cantidades, puede tener alta peligrosidad. (Ver Cuadro N°19)

Cuadro N°19. Rangos de dosis terapéutica mínima diaria

Dosis terapéutica diaria mínima (mg)	Puntaje
> 1000 mg	1
100 - 1000	2
10 - 99	3
1 - 9	4
< 1	5

**- Toxicidad.**<sup>(3, 37)</sup>

Determinada mediante la LD50 en ratas, está directamente relacionada con la peligrosidad del activo. (Ver Cuadro N° 20)

Cuadro N° 20. Rangos de LD50 (mg/Kg)

LD50 (mg/Kg)	Descripción	Puntaje
15000	Prácticamente no tóxico	1
500 - 5000	Moderadamente tóxico	2
50 - 500	Muy tóxico	3
5-50	Extremadamente tóxico	4
< 5	Súper tóxico	5

**- Solubilidad de los principios activos.**<sup>(3, 37)</sup>

La mayor parte de la limpieza se realiza con agua o con soluciones acuosas. Un activo poco soluble en agua lógicamente tendrá menos probabilidades de ser removido exitosamente en la limpieza.

Para definir el producto peor caso basado en el criterio de solubilidad, se asigna un puntaje a cada principio activo, según la solubilidad descrita en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP, The United Status Pharmacopea). (Ver Cuadro N°21).

Cuadro N°21. Criterios de Solubilidad, según la Farmacopea de los Estados Unidos (USP, The United Status Pharmacopea).

Característica	Partes de solvente por una parte de soluto según USP	Puntaje
Muy soluble	Menos de 1	1
Libremente soluble	1 a 10	1
Soluble	10 a 30	2
Levemente soluble	30 a 100	2
Poco soluble	100 a 1000	3
Muy poco soluble.	1000 a 10000	3
Insoluble.	10000 o más	3

**- Dificultad de limpieza.**<sup>(3)</sup>

Se puede consultar al personal de producción, tales como operarios y/o supervisores del área para conocer qué productos les generaban más dificultad a la hora de la limpieza.

Se puede asignar valores, de la siguiente manera:

- 1 a los productos difícil de limpiar
- 0 a los productos fácil de limpiar

#### **9.1.2.4.1. Ejemplos para seleccionar el producto peor caso en un equipo de producción**

Se presentarán unos ejemplos para seleccionar principios activos críticos, basados en el análisis de riesgo valorando parámetros de los conceptos mencionados anteriormente, con los que se elabora una matriz comparativa para establecer “el peor caso de productos”.

**Ejemplo 1:** Se presenta el producto peor caso, de formas farmacéuticas solidas de uso oral, fabricado en una Tableteadora rotativa.

El producto peor caso de la lista anterior seria el A, según el análisis de riesgo aplicado, se obtuvo un RRF de 12 puntos, ya que su dosis mínima diaria es muy baja y las posibles trazas de este producto en otro, dentro del equipo pueden ocasionar una acción farmacológica, originado posibles interacciones, efectos secundarios y adversos, supresión de acción farmacológica, etc. Al combinarlo con otro producto de dosis máxima elevada, puede ocasionar efectos farmacológicos no deseados del producto A

Otro factor que se considera crítico, es la solubilidad ya que es insoluble en agua, por lo que la remoción del equipo seria crítica. (Ver cuadro N° 22)

**Ejemplo 2:** Se presenta el ejemplo para seleccionar el producto peor de formas farmacéuticas liquidas de uso oral, fabricado en un tanque de líquidos.

El producto peor caso de la lista anterior seria el A, según el análisis de riesgo aplicado, se obtuvo un RRF de 9 puntos, ya que su dosis mínima diaria relativamente baja y las posibles trazas de este producto en otro, dentro del equipo pueden ocasionar una acción farmacológica, originado posibles interacciones, efectos secundarios y adversos, supresión de acción farmacológica, etc. Al combinarlo con otro producto de dosis máxima elevada, puede ocasionar efectos farmacológicos no deseados del producto A.

Otro factor que se considera crítico, es la solubilidad ya que es poco soluble en agua, por lo que la remoción del equipo seria crítica. (Ver cuadro N° 23)

Cuadro N°22. Matriz de productos fabricados en una Tableteadora Rotativa para establecer “el peor caso de productos” y realizar la validación de limpieza.

N°	Producto	Dosis mínima diaria	Dosis máxima diaria	Toxicidad DL50 (Ratas)	Solubilidad	Dificultad de limpieza	RRF
1	A Ansiolítico	0.5mg	4 mg	500 mg/kg	Insoluble	Difícil de limpiar	<b>12</b>
	RRF	4		3			
2	B Diurético	40 mg	1500 mg	2600 mg/kg	Libremente soluble	Difícil de limpiar	<b>7</b>
	RRF	3		2			
3	C Antihipertensivo	5 mg	40 mg	2000 - 3000 mg/kg	Soluble	Fácil de limpiar	<b>7</b>
	RRF	3		2			
4	D Antihistamínico	10 mg	400mg	1500 mg/kg	Soluble	Fácil de limpiar	<b>7</b>
	RRF	3		2			
5	E Antihistamínico	4 mg	24 mg	500 mg/kg	Soluble	Fácil de limpiar	<b>9</b>
	RRF	4		3			

Cuadro N°23. Matriz de productos fabricados en un Tanque de Líquidos para establecer “el peor caso de productos” y realizar la validación de limpieza.

N°	Producto	Dosis mínima diaria	Dosis Máxima Diaria	Toxicidad DL50 (Ratas)	Solubilidad	Dificultad de limpieza	RRF
1	A AINE	120 mg	3000 mg	1944 mg/kg	Levemente soluble	Difícil de limpiar	7
	RRF	2		2	2	1	
2	B Antiasmático	2 mg	5 mg	1100 mg/kg	Insoluble	Difícil de limpiar	10
	RRF	4		2	3	1	
3	C Antiparasitario	200 mg	800 mg	2000 - 3000 mg/kg	Insoluble	Difícil de limpiar	8
	RRF	2		2	3	1	
4	D Antitusivo	15mg	400 mg	4203 mg/kg	Soluble	Fácil de limpiar	7
	RRF	3		2	2	0	
5	E Antibiótico	250 mg	4000 mg	9272 mg/kg	Levemente soluble	Difícil de limpiar	6
	RRF	2		1	2	1	

### **9.1.2.5. Análisis de riesgos de la validación de limpieza, para evaluar la selección del peor caso de Equipos de líneas de fabricación aplicando Risk ranking and filtering (RRF)<sup>(37)</sup>**

Aplicación de la técnica RRF de gestión de riesgo para determinar de forma priorizada los equipos que requieren una validación prioritaria, en base a una serie de factores y grado de riesgo (criticidad) previamente establecidos y cuantificados como son tipo de material, desmontaje del equipo, puntos muertos, facilidad de limpieza y superficie.

- Desmontaje: se determina si el equipo es totalmente desmontable, parcialmente o no desmontable. Se mide exactamente la superficie del equipo que entra en contacto con el API para determinar si es grande, mediana o pequeña y poder hacer los cálculos relativos.
- Frecuencia de uso: se determina si el equipo se usa con frecuencia o no
- Facilidad de limpieza: se determina si el equipo es lisa o rugosa
- Puntos muertos: se determina si el equipo contiene puntos de difícil acceso para limpiados o no.
- Material de composición: se determina la naturaleza del material de construcción del equipo de fabricación (aluminio, acero inoxidable. Plástico, etc).

Para el cálculo de RRF se usa la fórmula siguiente:

$$RRF = FD + FU + FL + FPM + FM$$

Donde:

FD: Factor desmontaje

FU: Factor frecuencia de uso

FL: Factor facilidad de limpieza

FPM: Factor puntos muertos

FM: Factor tipo material

En esta investigación bibliográfica se le asignó los siguientes valores en la ponderación de los factores de riesgo y grado de riesgo para ejemplificar el análisis de riesgo. (Ver Cuadro N°24 y 25)

Cuadro N°24. Grado de riesgo.

Grado de riesgo	Ponderacion
Muy critico	3
Moderamente critico	2
Poco critico	1

Cuadro N°25. Factor de riesgo (severidad).

Factor de riesgo	Ponderacion
Muy severo	0.50
Moderamente severo	0.25
Poco severo	0.10

Para cada parámetro de los mencionados anteriormente, se hace una valoración de la criticidad del parámetro y se aplica una ponderación. (Ver Cuadro N°26)

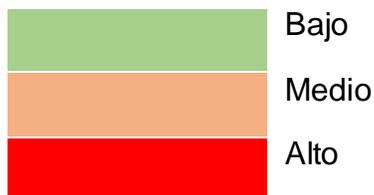
Cuadro N°26. Valoración-Ponderación del riesgo de parámetros y características

Parámetro	Grado de riesgo	Características	Factor
Desmontaje	3	Totalmente	0.25
		Parcialmente	0.50
		No	0.75
Frecuencia de uso	4	Cada (día)	1.00
		Mucho (1 semana o más)	0.75
		Regular (1- 2 meses)	0.50
		Poco (1- 2 año)	0.25
Facilidad de limpieza	2	Liso	0.25
		Poroso	0.75

Cuadro N°26 Continuación

Parámetro	Grado de riesgo	Características	Factor	
Puntos muertos	2	No	0.25	
		Si	Accesibles	0.50
			Inaccesibles	0.75
Tipo de material	2	Acero inoxidable	0.25	
		Acero inoxidable + otro material	0.50	
		Otro material	0.75	

Grado de criticidad



**Evaluación de equipos.**<sup>(3, 36, 37)</sup>

Se pueden clasificar los equipos por grupos o líneas de fabricación (encapsuladoras, tableteadoras, amasadoras, etc), y para cada uno se elige el más crítico en base a los criterios de peor y la evaluación de riesgo.

También es posible evaluar todos los equipos de una cadena o tren de una línea de fabricación, según el producto farmacéutico peor caso, ya que dependerá de la tecnología de fabricación (por ejemplo, tabletas por granulación húmeda o compresión directa, utilizan diferentes equipos según las operaciones que se realizan en su fabricación).

Incluso es posible considerar el área compartida de diferentes equipos para calcular el área en contacto con el producto fabricado.

Cada laboratorio farmacéutico fabricante deberá tomar en cuenta estas consideraciones y justificar con la evaluación de riesgo

A continuación, se presenta un ejemplo de evaluación de riesgo de equipos de fabricación para establecer el peor caso.

En el Cuadro N°27 se detallan los Parámetros y características de los equipos de una planta y en el Cuadro N°28 los resultados relacionados de Risk Ranking and Filtering.

Cuadro N°27. Parámetros y Características de los equipos de una planta farmacéutica.

Código	Equipo	Parámetros y características				
		Desmontable	Material	Facilidad de limpieza	Frecuencia	Puntos muertos
1	A	Parcialmente	Inoxidable +otro material	No	Cada día	Accesibles
2	B	Parcialmente	Inoxidable +otro material	No	Mucho	Accesibles
3	C	Totalmente	Inoxidable +otro material	No	Mucho	Accesibles
4	D	Totalmente	Inoxidable	No	Mucho	Accesibles
5	E	Totalmente	Inoxidable	Si	Mucho	No

Cuadro N°28. Risk Ranking and Filtering (RRF) calculado para equipos de una planta farmaceutica

Código	Equipo	Parámetros y características					RRF
		Desmontable	Material	Facilidad de limpieza	Frecuencia	Puntos muertos	
		3	2	2	4	2	
1	A	0.5	0.5	0.75	1.0	0.5	<b>9.00</b>
2	B	0.5	0.5	0.75	0.75	0.5	<b>8.00</b>
3	C	0.25	0.25	0.75	0.25	0.25	<b>4.25</b>
4	D	0.25	0.25	0.75	0.25	0.25	<b>4.25</b>
5	E	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	<b>3.25</b>

**9.1.2.6. Análisis de riesgos de la validación de limpieza, para evaluar la selección del peor caso de puntos de muestreo críticos de las partes y piezas de Equipos de líneas de fabricación en contacto con el producto.** \*(3, 38)

Para la toma de muestras, se seleccionan diferentes puntos críticos del equipo para el estudio del peor caso.

Los puntos de muestreo del equipo “peor caso” es aquel, más difícil de limpiar y cuya superficie, tenga contacto directo con el producto; está basado en:

- Dificultad de acceso a la locación
- Superficies no lisas
- Material de construcción diferente al acero inoxidable
- Geometría del equipo

Se debe ubicar las locaciones que se encuentran en un plano o en fotografías, a fin de poder identificarlas adecuadamente.

Para realizar el cálculo del límite de aceptación se necesita saber del equipo el área superficial que entra en contacto con el producto fabricado.

Por lo que debe dividir el equipo en partes y/o piezas para determinar el área superficial, dependiendo de la forma geométrica.

Luego se determina el área total, con la sumatoria de las áreas de cada una de las partes y/o piezas.

Se presentan unos ejemplos para establecer los puntos de muestreo críticos y representativos de equipos de fabricación prototipos, para lo cual se revisó catálogos virtuales de proveedores de equipos, donde se puede revisar las especificaciones, basados en este aspecto se dispondrá a indicar el cálculo de áreas dependiendo de la forma geométrica de cada una de las piezas, elegidos como puntos de muestreo críticos; para que pueda ser utilizado de forma general en cualquier equipo de fabricación multipropósito en cualquier escenario.

**Ejemplo 1:** Establecimiento de los puntos de muestreos críticos y representativos en una Tableteadora Rotativa. (Ver Cuadro N°29).

Cuadro N°29. Ejemplos de equipos para determinar los puntos de muestreo para una tableteadora

<b>Sector:</b> Solidos			
<b>Nombre del Equipo:</b> Tableteadora Rotativa <sup>(11)</sup>			
<b>Marca:</b> Killian	<b>Modelo:</b> S250		
<b>Fotografías del Equipo o diagramas del equipo</b>	<b>Especificaciones del equipo</b>		
	Según el fabricante		
<b>Partes y/o piezas en contacto con el producto/ Puntos de muestreo Críticos</b>	<b>Forma geométrica</b>	<b>Dimensiones</b>	<b>Fórmula para Calcular el área de las piezas</b>
1. Tolva de alimentación	Cónica	Catálogo del fabricante o determinadas localmente	$A = \pi r a + \pi r^2$
2. Matriz	Circular		$A = \pi r^2$
3. Punzon de arriba	Dependiendo de la forma de la tableta Circular		$A = \pi r^2$ ó $A = \pi * r a * r b$
4. Punzon de abajo	Dependiendo de la forma de la tableta Circular		$A = \pi r^2$ ó $A = \pi * r a * r b$
5. Salida de tabletas	Rectangular		$A = b * h$
<b>Área Total de las partes del equipo en contacto con el producto</b>	Sumatoria del cálculo de áreas de las Piezas en contacto con el producto		

En el cuadro anterior se indica la forma de realizar el cálculo del área superficial de una Tableteadora rotativa, basado en la forma geométrica de cada una de las partes y piezas que tienen contacto directo con el producto fabricado.

**Ejemplo 2:** Establecimiento de los puntos de muestreos críticos y representativos en un Tanque de Fabricación de Líquidos, para indicar el cálculo de áreas dependiendo de la forma geométrica de cada una de las partes y piezas en contacto con productos fabricados. (Ver Cuadro N°30).

Cuadro N°30. Ejemplos de equipos para determinar los puntos de muestreo para un Tanque de Fabricación de Líquidos

<b>Sector:</b> Líquidos			
<b>Nombre del Equipo:</b> Tanque de fabricación de líquidos <sup>(33)</sup>			
<b>Marca:</b> Vakumix		<b>Modelo:</b> 00137709	
<b>Fotografías del Equipo o diagramas del equipo</b>		<b>Especificaciones del equipo</b>	
Sistemas de fabricación de líquidos (tanque) 		Según el fabricante	
<b>Partes y/o piezas en contacto con el producto/ Puntos de muestreo Críticos</b>	<b>Forma geométrica</b>	<b>Dimensiones</b>	<b>Fórmula para Calcular el área de las piezas</b>
1. Tapa del tanque de fabricación	Circular	Catálogo del fabricante o determinadas localmente	$A = \pi r^2$
2. Tanque	Cilindro		$A = 2\pi r h + 2\pi r^2$

Cuadro N°30 Continuación

Partes y/o piezas en contacto con el producto/ Puntos de muestreo Críticos	Forma geométrica	Dimensiones	Fórmula para Calcular el área de las piezas
3. Agitador Forma Irregular se determina cada pieza su forma	Cilíndrica y Polígono irregular	Catálogo del fabricante o determinadas localmente	$A=2\pi rh+2\pi r^2$ $A=L_1*h_1+...$ $2$ $...+L_N*h_N$ $2$
<b>Área Total de las partes del equipo en contacto con el producto</b>	Sumatoria del cálculo de áreas de las Piezas en contacto con el producto		

La mayoría de los equipos a utilizar son multipropósito donde un mismo equipo se fabrica una serie de especialidades farmacéuticas.

Cada sitio o planta de fabricación tiene sus propias características y no se puede generalizar la validación de limpieza, es por tanto la importancia de comprender cada proceso.

La selección de los puntos críticos para las áreas de fabricación que serán muestreadas para su análisis, posterior a realizar el procedimiento de limpieza, se pueden considerar los siguientes: paredes, pisos, techos y mesas de auxiliares de trabajo.

### 9.1.3. Establecimiento los límites de aceptación de residuos -(4, 28, 32, 37)

La clave para una validación de limpieza efectiva está determinada por el establecimiento del límite de residuo para un ingrediente activo específico. Por eso, antes de comenzar hay que seleccionar un analito y un límite aceptable de residuo. Este aspecto constituye uno de los más importantes y difíciles de resolver dentro del programa de validación de limpieza.

Si tras fabricar un producto A, se efectúa la limpieza y se fabrica el producto B, la cantidad límite de contaminante (API, excipientes, detergentes, etc.) que se transfieren al producto B viene determinada en base a uno o más de los criterios de aceptación descritos a continuación

Normalmente los límites de residuos se calculan en base a todos los criterios y selecciona el más bajo de ellos como límite a aplicar.

A continuación, se describe como se calculan los límites según: límite relacionado con la dosis, límite basado en el enfoque de los 10 ppm, Agentes de Limpieza. Enfoque LD50, Límite basado en la limpieza visual, límite relacionado con el umbral de preocupación toxicológica y límite relacionado con el PDE exposición diaria aceptable.

**- Límite basado con la dosis terapéutica.<sup>(37)</sup>**

Establece que no más de una parte de la dosis dividida por un factor de seguridad (FS) de cualquier producto puede aparecer en la dosis diaria máxima del producto fabricado a continuación.

FS es factor de seguridad, y es variable en función de la forma de dosificación del medicamento (ver cuadro N°31)

Cuadro N°31. Factor de seguridad dependiendo de la vía de administración

Forma de dosificación	Factor de seguridad (FS)
Compuestos de investigación	10000-100000
Productos parenterales y oftálmicos	1000-10000
Formas orales	100-1000
Tópicos	10-100

Este límite se puede expresar de varias maneras:

**- Límite en el producto siguiente expresado en ppm (µg/g)**

$$L1 \text{ (ppm)} = 1/FS \times d/D$$

Donde:

d= dosis terapéutica mínima diaria (µg/día) del principio activo contaminante (analito de A)

D= dosis terapéutica máxima diaria (g/día) del producto B fabricado a continuación

FS= Factor de seguridad

**- Limite en el control de superficies o bien en disolventes de lavado**

**Superficie:**

$$L2 (\mu\text{g}/\text{cm}^2) = L1 (\text{ppm}) \times T_{\text{min}} / S \times 1000$$

Donde:

T<sub>min</sub>= tamaño de lote mínimo de B en peso (kg)

S= superficie total de contacto con el equipo o cadena de equipos (cm<sup>2</sup>)

**Disolvente de lavado:**

$$L2 (\mu\text{g}/\text{mL}) = L1(\text{ppm}) \times T_{\text{min}}/V$$

Donde:

T<sub>min</sub>= tamaño de lote mínimo de B en peso (kg)

V= volumen de agua o disolvente utilizado (L)

**-Limite en la muestra analizar**

**Superficie:**

$$L3 (\text{ppm}) = L2 (\mu\text{g}/\text{cm}^2) \times SM/VE \times FR$$

Donde:

SM= superficie muestreada (cm<sup>2</sup>)

VE= volumen de extracción de la muestra (mL)

FR= Factor de recuperación

**Disolvente de lavado:**

$$L3 (\text{ppm}) = L2(\mu\text{g}/\text{mL}) \times FR$$

Por lo que a partir de estos límites se establece el máximo remanente de la sustancia anterior permitida en el producto posterior también conocida como MACO (Maxima allowable carryover) y cuya ecuación queda de la siguiente forma:

$$\text{MACO o LAR } (\mu\text{g}) = 1/FS \times d/D \times T_{\text{min}} \times 1000$$

Donde:

FS= Factor de seguridad entre 10 y 100

d = Dosis terapéutica mínima diaria ( $\mu\text{g}/\text{día}$ ) del principio activo contaminante (analito de A)

D= Dosis terapéutica máxima diaria ( $\text{g}/\text{día}$ ) del producto B fabricado a continuación (API con excipientes)

Tmin= Tamaño de lote mínimo de B en volumen (L) o en peso (kg).

**- Limite basado en el enfoque de los 10 ppm.**<sup>(37)</sup>

Generalmente se considera aceptable un límite de 1-10ppm (no más de 1-10 ppm, de contaminante A en el producto B).

El limite expresado en MACO:

$$\text{MACO } (\mu\text{g}) = \text{L1 (ppm)} \times \text{Tmin} \times 1000$$

Donde:

L1 (ppm) = Limite seleccionado

Tmin = Tamaño de lote mínimo de B en volumen (L) o en peso (Kg)

**- Limite basado en la toxicidad del residuo.**<sup>(4, 28)</sup>

La dosis letal, también conocida por sus siglas en ingles LD (lethal dose), es una forma de expresar el grado de toxicidad de una sustancia o radiación. Como la resistencia a una sustancia o una radiación puede variar de un sujeto a otro, se expresa como la dosis tal a la que de una población de muestra dada, un porcentaje dado muere.

Enfoque LD50

$$L = \text{CAD} \times \text{DM}$$

Donde:

L = Límite del residuo en el principio activo a contaminar ( $\text{mg}/\text{mg}$ )

CAD= Consumo Aceptable Diario o ADI (Admisible Dayly Intake), puede calcularse directamente a través de la expresión:

$$\text{CAD (mg/día)} = \text{LD50 (mg/kg)} \times w \text{ (kg)} \times F$$

Donde:

w: Peso del cuerpo humano (70 Kg)

F: Producto del factor de seguridad (FS) por un factor adicional (FC).

FC: Factor de conversión determinado empíricamente a partir de modelos con animales.

El factor de seguridad (F) está asociado a la vía de administración del producto a contaminar. El valor de estos factores, varía según la bibliografía consultada.

DM = Dosis máxima diaria del principio activo del producto a contaminar.

Para determinar la máxima cantidad permisible por hisopo LAR para una pieza específica de equipo debería emplearse la siguiente ecuación:

$$\text{LAR} = \text{CAD} \times \text{TLprodB} \times \text{ASM} \times 10^9 \times \text{DDMAXprodB} \times \text{ACE} \times \text{CDD}$$

Donde:

TLprodB = Tamaño de Lote del Producto B

ASM = Área de la Superficie Muestreada

DDMaxprodB = Dosis Diaria Máxima del Producto B

ACE = Área compartida del Equipo

CDD = Cantidad Desorbida de Disolvente

Este enfoque LD50, es utilizado para determinar la máxima cantidad permisible de agentes de limpieza por hisopo, para una pieza específica de equipo.

#### **- Limite basado en la limpieza visual.**<sup>(28)(37)</sup>

La inspección visual es un método de detección legítimo si se utiliza bajo las circunstancias correctas. Se trata de un método de detección inmediato y de bajo costo, tanto para las aplicaciones de rutina como el monitoreo, y las extraordinarias como puede ser la validación de la limpieza. El examen visual de la superficie es un método con una larga trayectoria de resultados satisfactorios.

Este método permite simplificar muchos pasos del proceso de validación si es sustentado sobre criterios estrictos, ya que no es necesaria una cuantificación adicional de los límites residuales. El objetivo de la limpieza visual es significativo, si una superficie está visualmente sucia, entonces los procedimientos de limpieza no son aceptables o están fuera de control.

Cuando se consideran una serie de circunstancias la detección visual se convierte en una herramienta poderosa de control. Estas circunstancias a tener en cuenta son: la potencia del residuo, el establecimiento de la cantidad de residuo que puede detectarse, la selección de las superficies apropiadas, el entrenamiento del personal de inspección, la definición de las condiciones de la

inspección visual y la identificación de las etapas de los procesos más convenientes para este tipo de control.

Las condiciones de la inspección necesitan ser bien determinadas (iluminación, ángulo, distancia de observación, etc.) y se requieren inspectores entrenados que puedan distinguir entre 1 y 4  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  de residuo sobre una superficie de acero inoxidable. Es importante también que la superficie a inspeccionar esté visible, no sea porosa y preferiblemente sea de un color contrastante al del residuo que está siendo inspeccionado. Aunque este enfoque del límite aceptable de residuo puede usarse en cualquiera de las etapas del proceso productivo la mejor candidata es el envase, ya que el riesgo de transferir residuo se incrementa cuando el producto está en su forma terminada.

La detección visual sobre la superficie de contacto del equipo como control de limpieza es más segura en productos orales y no estériles, por ejemplo, en tabletas. Los casos de inyectables o productos tóxicos como citostáticos requieren un nivel adicional de prueba.

El límite de detección visual debe determinarse empíricamente con el residuo de interés. Conociendo el peso del principio activo, excipientes o ambos, se pueden depositar húmedo y seco sobre superficies de interés para determinar el límite de detección visual. Se podría preparar un experimento depositando cantidades crecientes de residuo sobre superficies modelos y determinar el nivel de limpieza visual. El más alto nivel al cual la comisión de expertos considere que está visiblemente limpio se aceptará como el nivel permisible para la limpieza de ese residuo particular. Generalmente la línea divisoria entre limpieza visual y suciedad visual es considerada en el rango de 4  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ . Si se calcula el límite de residuo por área de superficie y se encuentra un valor significativamente mayor que 4  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  o que el valor de límite visual determinado empíricamente, se podría asumir la limpieza visual como el único criterio de aceptación.

Para el caso de drogas potentes donde el límite aceptable de residuo por área de superficie es por lo general inferior a 1  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ , si la superficie está visualmente sucia indicaría falta de limpieza, pero una superficie visualmente limpia no podría garantizar que el residuo se encuentra en un nivel aceptable.

#### **- Criterio según el umbral de preocupación toxicológica (TTC)<sup>(37)</sup>**

En los últimos años, han ido surgiendo publicaciones que establecen los límites para la validación de limpieza en base a los principios del “umbral de

preocupación toxicológica” (TTC= thresholds of Toxicological Concern). El principio básico detrás del concepto TTC es que para los productos químicos con datos limitados de seguridad, puede ser posible determinar una ingesta diaria admisible (ADI) cuyo valor este basado en los datos conocidos de los productos químicos con datos limitados de seguridad, puede ser posible determinar una ingesta diaria admisible (ADI) cuyo valor este basado en los datos conocidos de los productos químicos, cuando haya una base de datos establecida de información sobre los valores de ADI.

El concepto TTC se ha ampliado para abarcar otros productos químicos que no se consideran cancerígenos, y para ser aplicado en la industria farmacéutica.

El concepto fue aplicado a la validación de limpieza, y se basa en los valores de los límites de exposición profesional para los trabajadores en la industria farmacéutica y de residuos de los procesos de limpieza, y establece una estimación de los valores de ingesta diaria aceptable (ADI) para los productos químicos con datos limitados de toxicidad.

Valores de ADI para tres categorías de compuestos:

1. 1µm por día para los cancerígenos sospechosos
2. 10µm por día para activos que no son cancerígenos, pero son considerados potentes o muy tóxicos.
3. 100µm por día activos que no son potentes y no muy tóxicos.

Hay que mencionar que quedan excluidas del concepto TTC ciertas clases de compuestos como es el caso de metales pesados, dibenzo-p-dioxinas, polihalogenadas, dibenzofuranos y bifenilos, sustancias químicas que afectan al sistema endocrino, incluyendo esteroides y compuestos con alto peso molecular como es el caso de polímeros y proteínas, organofosforados y alérgenos.

El TTC ofrece la posibilidad de simplificar los cálculos para el establecimiento de los límites de aceptación de los residuos de limpieza, frente a los criterios explicados previamente.

#### **- Criterio según el PDE exposición diaria aceptable<sup>(37)</sup>**

Se define PDE o exposición diaria aceptable, como la dosis de un producto que puede penetrar en el organismo diariamente, durante toda la vida, sin que

resulte perjudicial para la salud. La determinación del PDE se realiza en varias etapas:

1. Identificación de peligro. Se realiza una revisión de todos los datos disponibles (en animales y humanos) para cada producto. Esta revisión incluye información sobre mecanismo de acción, estudios de toxicidad con dosis repetidas, potencial cancerígeno, estudios de genotoxicidad in-vitro e in-vivo, estudios toxicológicos sobre la reproducción, etc.
2. Identificación de los efectos críticos. Se realiza la evaluación de los efectos terapéuticos y adversos en humanos.
3. Establecer el valor de NOAEL, dosis máxima que no produce efectos adversos observables (No Observed Adverse Effect Level), para los efectos críticos observados. En caso de que no sea posible determinar un valor de NOAEL será necesario utilizar un valor de LOAEL o dosis más baja capaz de producir efectos adversos (Low Observed Adverse Effect Level).
4. Aplicación de factores de corrección o de incertidumbre para la obtención del valor final de PDE.

El cálculo del valor de PDE viene describe en la siguiente ecuación:

$$\text{PDE} = \text{NOAEL} \times \text{Peso individuo} / F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5$$

El valor de PDE se basa, por tanto en valor de NOAEL (o LOAEL en su defecto), el peso corporal del individuo y una serie de factores de incertidumbre o corrección según el compuesto, la toxicología y la farmacocinética. Se aplican los siguientes factores de incertidumbre:

F1: Factor que considera la extrapolación entre especies y que se establece en base al ratio de la masa corporal entre las diferentes especies. Los valores para este factor varían desde 2 (extrapolación de perros a humanos) hasta (de ratones a humanos).

F2: Es un valor convencional para poder cubrir la variabilidad entre individuos. Se considera un valor arbitrario de 10 para cubrir todas las eventualidades.

F3: Es un factor que se considera la duración de los estudios toxicológicos, con valores entre 1 (para estudios que duran la mitad de la vida animal) y 10 (en estudios de corta duración, menor de tres meses para roedores y menos de dos años para no roedores).

F4: Factor aplicable en caso de toxicidad severa (carcinogenicidad, genotoxicidad, teratogenicidad, neurotoxicidad, efectos en la reproducción, etc.) con valores entre 1-10.

F5: Factor empleado en caso de que no sea posible utilizar el valor de NOAEL. Se emplea un valor de 10 en caso de que utilice el LOAEL para cálculo de PDE.

Finalmente puede ser necesario aplicar un factor de extrapolación a otras rutas de administración (PK) siempre que exista una clara modificación de la biodisponibilidad (>40%) por estas causas.

El informe toxicológico final en el que se base el cálculo de los valores de PDE, debe estar basado en revisiones bibliográficas, empleando monografías, base de datos médica y toxicológica, libros de texto, publicaciones científicas, etc, recurriendo en la medida de lo posible a las fuentes originales de los estudios tanto en animales como en humanos. Para ellos se ha consultado diferentes bases de datos oficiales.

Toda la estrategia de búsqueda debe estar documentada. Es necesaria además una discusión del experto relativa a los efectos críticos y a la selección de los parámetros toxicológicos, además de la exposición de los factores de ajuste.

El valor final de PDE obtenido a partir de los procedimientos descritos será el límite PDE es tema que todavía no está bien desarrollado y necesita un experto toxicólogo, ya que no existe bases de datos oficiales relacionadas a NOAEL y diferentes de los principios activos.

Algunos ingredientes alergénicos (por ejemplo penicilinas y cefalosporinas) y materiales de alta potencia (por ejemplo esteroides anovulatorios, esteroides potentes y citotóxicos) deben ser indetectables utilizando las mejores metodologías analíticas disponibles.

#### **9.1.4. Establecimiento del método de muestreo**<sup>(4, 32)</sup>

##### **- Muestreo directo de la superficie (hisopado)**

El método directo o hisopado está basado en la remoción física del residuo de producto o agente de limpieza dejado en una pieza del equipo después que esta ha sido limpiada y secada.

Un hisopo humedecido con un solvente específico es frotado sobre un área de muestra previamente determinada para remover cualquier residuo potencial de producto y/o agente de limpieza.

El hisopo es entonces colocado dentro de un volumen conocido de solvente en el cual el contaminante es soluble.

La cantidad de contaminante por hisopo se determina por medio de un método analítico de sensibilidad adecuada.

Es el procedimiento más real pues es una muestra más representativa, debido a que se arrastran todos los contaminantes que no han sido eliminados con la limpieza.

Determinar el tipo de material de muestreo utilizado y su impacto en los datos de la prueba, ya que el material de muestreo puede interferir con la prueba. Por ejemplo, se ha encontrado que el adhesivo usado en los hisopos interfiere con el análisis de muestras. Por lo tanto, al principio del programa de validación, es importante asegurarse de que el medio de muestreo y el solvente (utilizados para la extracción del medio) sean satisfactorios y puedan utilizarse fácilmente.

#### Ventajas

- Toma la muestra directamente del punto definido como crítico, pueden evaluar las áreas más difíciles de limpiar y que son razonablemente accesibles.
- No se interfiere con la toma de muestra de otros puntos
- Se muestrea una superficie fija y estandarizada: 25 cm<sup>2</sup>
- El Test de recuperación es más sencillo y controlable.

#### Desventajas

- Es necesario que el personal tenga la experiencia apropiada para barrer de forma adecuada los 25 cm<sup>2</sup>
- Existe la posibilidad de que la composición del hisopo interactúe con los residuos y quede adsorbido dentro de su estructura.

Los hisopos seleccionados deberían ser característicos para determinar si son adecuados y debería realizarse un ensayo de recuperación para evidenciar su exactitud. Si el % de recobro es bajo se debe emplear un factor de corrección en el cálculo de los residuos.

Debe realizarse previo a la validación del método analítico que determine los residuos arrastrados.

Los factores que deben ser considerados incluyen: el proveedor del hisopo, área hisopada, número hisopos utilizados, si estos son hisopos húmedos o secos, manipulación de los hisopos y técnicas de hisopado. (Ver Cuadro N°32)

Cuadro N°32. Tipos de hisopos utilizados en la industria farmacéutica

Tipo de hisopo	Características	Ventajas	Desventajas
Algodón	Es una forma pura de celulosa de alta cristalinidad. Es la fibra de la semilla el algodón.	Flexible, no acumula electricidad estática. Tiene alta resistencia al rasgado y al frote, gran poder absorbente.	Desprende partículas.
Gasa de algodón (Wiper) libres de polvo	100% de algodón.	Absorbentes.	Desprende partículas.
Rayón	Su materia prima es la celulosa de la madera del abeto, la cual se mezcla con ácidos como nítrico o sulfúrico.	Absorción de la humedad, Estabilidad, Tacto sedoso	Baja resistencia en húmedo, arden con facilidad, se cargan de electricidad estática.
Dacrón	El Politereftalato de etileno es un polímero que se obtiene mediante una reacción de policondensación.	Resistente. Fácil de teñir, secado rápido, resistente a la mayoría de los productos químicos, al abrasión.	Su gran densidad encarece su coste

**- Muestras de agua de último enjuague:**

Este método puede utilizarse para obtener data de aéreas de muestreo que son inaccesibles como mangueras, boquillas. Este método está basado en la determinación analítica de una muestra del último enjuague con el solvente usado en el procedimiento de limpieza. El volumen del solvente utilizado debe ser conocido para poder realizar la determinación cuantitativa del contaminante. Sus ventajas y desventajas principales son las siguientes:

**Ventajas**

- Permite llegar a puntos inaccesibles
- Especialmente indicado para tuberías, dosificadores y piezas largas
- Fácil manejo
- Permite hacer método de recuperación de residuos

**Desventajas**

- No arrastra residuos adheridos fuertemente a la superficie de los equipos
- Se produce fácilmente el efecto dilución, si usamos una gran cantidad de

volumen de enjuague, corremos el riesgo de diluir la cantidad de residuo arrastrado hasta partes inferiores al límite de detección del aparato analítico a utilizar.

- Posibles pérdidas del líquido de enjuague.
- Las muestras de enjuague es que el residuo o contaminante puede no ser soluble o estar físicamente ocluido en el equipo.

Una analogía que se puede usar es la "olla sucia". En la evaluación de la limpieza de una olla sucia, particularmente con residuos secos, uno no mira el agua de enjuague para ver que está limpia; Uno mira la olla.

Verifique que se haya realizado una medición directa del residuo o contaminante para el agua de enjuague cuando se utiliza para validar el proceso de limpieza. Por ejemplo, no es aceptable simplemente analizar la calidad del agua del enjuague (cumple con las pruebas de compendios) en lugar de analizarla para detectar posibles contaminantes.

#### **- Métodos de toma de muestra especiales del aire ambiental y de las superficies de paredes y suelos.**

En el caso de instalaciones destinadas a la fabricación de productos tóxicos, hormonales, citostáticos, sensibilizantes, etc., o si existe la posibilidad de contaminación cruzada con el aire ambiental de otros locales de la planta, puede ser necesario muestrear al aire (técnica de impactación sobre filtros de membrana) y las superficies de paredes y suelos (hisopos).

#### **9.1.5. Métodos analíticos utilizados para la validación de limpieza** (4, 13, 32, 41, 42, 43)

Los métodos analíticos se clasifican en:

- Métodos físicos y sensoriales
- Métodos químicos
- Métodos físico-químicos

#### **Métodos físicos y sensoriales**

-Control organoléptico y visual del equipo o de partes del equipo que se desmontan para realizar este control.

Dependiendo del tipo de suciedad, la cantidad de contaminante presente en una superficie que no supera el control organoléptico es del orden de 4 – 20  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  (equivalentes a 100 – 500  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  25  $\text{cm}^2$ ). Una superficie limpia, tanto si

está seca como si está húmeda, no debe contener ninguna materia extraña cuando se comprueba por alguno de los siguientes sistemas:

- No debe ser untuoso al tacto.
- Al frotar con un pañuelo de celulosa o un trozo de algodón, no deben aparecer restos de suciedad.
- Debe ser prácticamente inodora.
- Control del agua del último lavado o enjuague a efectos de validación
- Métodos visuales: control de partículas visibles y de turbidez o espuma
- Métodos instrumentales: conteo de partículas inferiores a 50 µm por microscopio o contador de partículas.

### **Métodos químicos (cualitativos)**

- Reacciones de precipitación: los detergentes fosfatados dan positivo a la reacción con sales de bario o nitrato de plata, etc.
- Reacciones de coloración: los detergentes fosfatados dan positivo a la reacción con azul de molibdeno, los desinfectantes yodados dan positivo con almidón soluble, los desinfectantes clorados dan positivos con ortotoluidina, etc.

### **Métodos fisicoquímicos cuantitativos Específicos y no específicos**

#### **Métodos fisicoquímicos cuantitativos Específicos** .(13, 32, 42, 43)

- Cromatografía Líquida de alta resolución (HPLC)<sup>(32)</sup>

El método analítico más utilizado para realizar la validación de limpieza es la Cromatografía Líquida de alta resolución (HPLC).

Cromatografía Líquida de alta resolución (HPLC) La cromatografía es un método, usado primariamente para la separación de los componentes de una muestra, en la cual los componentes se distribuyen en dos fases, una de las cuales es estacionaria, mientras que la otra es móvil.

Las propiedades cromatografías la clasificaremos según los siguientes parámetros:

Fase móvil

Se debe tener en cuenta que no todos los solventes son adecuados para trabajar en el HPLC, ya que la condición de estado líquido no es suficiente por sí misma para que una sustancia se pueda emplear como fase móvil. Un solvente apropiado para el HPLC debe cumplir como los que se muestran a continuación:

- Alto poder solubilizante de las muestras
- Baja reactividad
- Compatibilidad con el detector utilizado
- Adecuado punto de ebullición
- Baja viscosidad
- Seguridad
- Alto grado de pureza

En la figura N°4, se observa los componentes básicos de un cromatógrafo líquido de alta resolución.

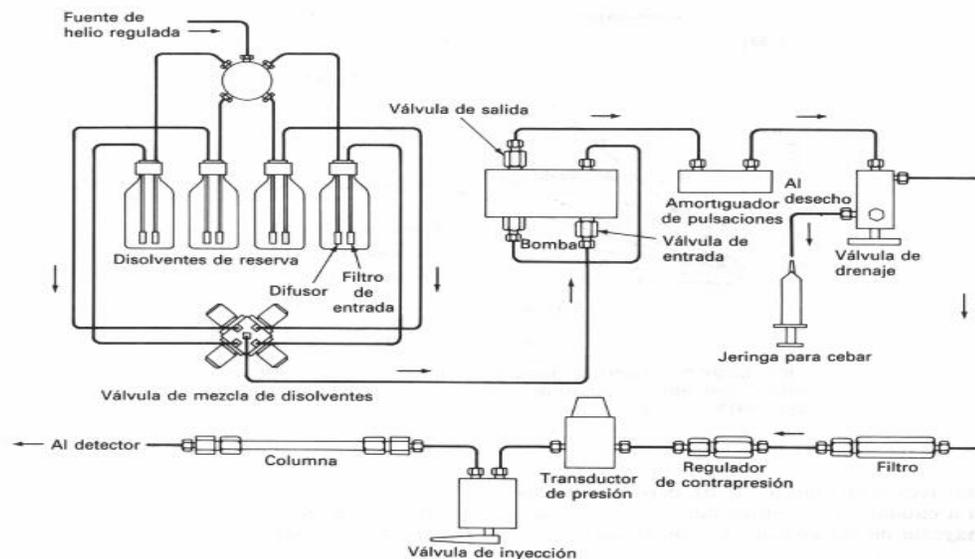


Figura N°4. Esquema de un cromatógrafo líquido de alta resolución

### Columna Cromatográfica

La cromatografía en fase normal puede efectuarse sobre partículas totalmente porosas de sílice, alúmina o materiales de fase ligada cuyo comportamiento responde a esta modalidad, es decir, dado que la polaridad de los rellenos de fase ligada no es tan alta como la de silicagel o la de alúmina, es posible utilizar una columna de grupos ciano fases móviles de polaridad menor al de grupo CN con lo cual el comportamiento será el de la fase móvil normal.

### Cromatograma

Señal que produce un detector cuando responde a la presencia de un analito. Consiste en la serie de picos, los cuales indican la cantidad de componentes

separados. A partir de dicho cromatograma se obtienen parámetros analíticos cualitativos y cuantitativos.

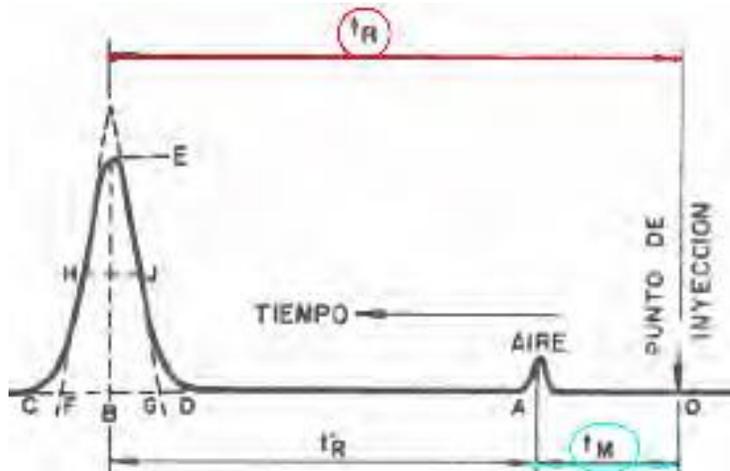


Figura N°5. Ejemplo de Cromatograma.

Algunas de las definiciones representativas en un cromatograma son las siguientes:

- Pico: señal del detector cuando se eluye un compuesto. Si la separación es incorrecta aparecen picos solapados.
- Línea Base: señal cuando por la columna sólo pasa fase móvil
- Tiempo de Retención ( $t_R$ ): tiempo que tarda en aparecer el máximo de un pico. Tiempo que tarda un compuesto en salir de la columna.
- Tiempo muerto ( $t_M$ ): tiempo de retención de una sustancia no retenida
- Tiempo de retención reducido ( $t'_R$ ): tiempo de retención menos el tiempo muerto.

El procedimiento para establecer por medio de estudios de laboratorio una base de datos que demuestren científicamente que un método analítico tiene las características de desempeño que son adecuadas para cumplir los requerimientos de las aplicaciones analíticas pretendidas. Implica la demostración de la determinación de las fuentes de variabilidad y del error sistemático y al zar de un procedimiento, no solo dentro de la calibración sino en el análisis de muestras reales.

### El detector<sup>(42)</sup>

Es la herramienta utilizada para identificar los analitos expulsados de la columna. Está transformando los efluentes en la señal eléctrica y registrada por

el sistema. Hay diferentes detectores se utilizan en el análisis de LC como se indica a continuación.

- Detector UV/VIS y PDA: Los detectores UV/VIS y PDA utilizan como detector de absorbancia, UV/VIS miden la capacidad de los analitos para absorber la luz a una longitud de onda particular en el rango UV/VIS y PDA está monitoreando la absorbancia de analitos en varias longitudes de onda diferentes. Detecta cada compuesto que tiene absorbancia más que el cero esta es la ventaja de la PDA y los analitos sin actividad UV no se pueden detectar. Los tipos de detectores UV/VIS disponibles son los siguientes.
- Detector de longitud de onda fijo de 1 Monitor de absorbancia en una sola longitud de onda y que no permiten modificar/ cambiarlo llamado detector fijo de longitud de onda. Este es un detector barato y simple, pero detecta tipos limitados de compuestos.
- Detector de longitud de onda de 2 variables, Monitores de longitud de onda única en un momento dado, pero cualquier longitud de onda del rango UV se puede seleccionar. Este tipo de detector es más sensible que el detector de longitud de onda fija, vaga de 190-900 nm y se utiliza para una amplia gama de compuestos.
- Detector de índices refracción: El índice refractario es el detector universal en HPLC debido a sus capacidades de detección, ri detectores miden el índice refractivo de (analitos) eluente de columna pasando a través de la célula de flujo que se basa en los dos principales es la desviación y otro es un refractómetro de tipo de reflexión. Algunas ventajas de un detector de índices refracción son las siguientes: Se siente bajo a la burbuja de aire y la suciedad en la celda, Cubre todo el rango del índice de refracción, Detecte todo con RI diferente del disolvente, RI tiene baja sensibilidad.
- Detector de masas (LC-MS): Es una técnica de química analítica combinada para la separación física de la cromatografía líquida con espectroscopia de masas. Esta es una técnica importante para proporcionar información estructural sobre analitos y también utilizar para calcular el bajo límite de detección de componentes moleculares. Combina la mejor sensibilidad con la mayor capacidad de identificación.
- Detector de fluorescencia: El compuesto con fluorescencia puede medirse mediante detectores de fluorescencia. Los detectores de fluorescencia tienen mejor sensibilidad que los detectores UV/VIS debido a su alta sensibilidad a los grupos selectivos de compuestos a  $\lambda_{\text{máx}}$ . Requiere una alta intensidad de la luz para detectar los analitos.

- Detector electroquímico: El detector electroquímico utiliza para medir las propiedades electroquímicas de los analitos en la base de la oxidación electroquímica. Es un detector simple, conveniente y sensible. Hay tres electrodos trabajando para la detección, es decir, electrodo de trabajo, electrodo auxiliar y un electrodo de referencia.
- Detector de conductividad: Este tipo de detector utilizado en la cromatografía iónica para determinar la resistencia electrónica en proporción a la concentración de iones presentes en las soluciones.
- Detector de dispersión de luz: La detección de dispersión de luz no requiere analitos para tener cromóforos, el método de dispersión de la luz no funcionará con analitos volátiles. Utiliza lleno para la detección de analitos de alto peso molecular; también funciona con el método de degradado. La nebulización, la evaporación de fase móvil y la detección son los pasos que participan en un detector de dispersión de luz.
- Detector infrarrojo: Para la absorbancia, hay dos tipos de detector disponibles, el detector de escaneo de longitud de onda proporciona por cuñas de filtro semicirculares, entre los rangos de longitud de onda 4000 a 960  $\text{cm}^{-1}$ . Se utiliza en una medida limitada sólo para el análisis lipídico no polar con la absorbancia específica entre el 1650 a 1860  $\text{cm}^{-1}$ . El otro tipo es la transformación Fourier, es más sofisticada.

Actualmente se está implementando la Cromatografía líquida de ultra alto rendimiento (UHPLC), la Cromatografía líquida de ultra alto rendimiento es similar a HPLC, ya que es una técnica utilizada para separar diferentes componentes de un compuesto. Se utiliza predominantemente para identificar, cuantificar y separar componentes de una mezcla mediante el uso de alta presión para empujar disolventes a través de la columna. En UHPLC, se pueden utilizar tamaños de partículas inferiores a 2 $\mu\text{m}$ , proporcionando una mejor separación que HPLC, donde el tamaño de las partículas está limitado a 5 $\mu\text{m}$ . Estas partículas más pequeñas requieren presiones de bomba más altas (100MPa frente a 40 MPa), lo que hace que esta técnica sea muy eficiente con un análisis rápido y una resolución más alta.<sup>(13)</sup>

### **Métodos cuantitativos Poco específicos**<sup>(4, 20, 43)</sup>

Existen otros métodos que no son específicos en el sentido en que no determinan a un analito determinado.

**- pH:**<sup>(4)</sup>

Detecta presencia de residuos ácidos o alcalinos en las aguas de enjuague, esta determinación es muy útil para el control de residuos de detergente.

**- Conductividad:**<sup>(20)</sup>

Detectan la presencia de los residuos de sustancias iónicas en medio acuoso. Este análisis se podría utilizar por ejemplo: con medicamentos con sales metálicas, como el Hierro.

La conductimetría es un método analítico basado en la conducción eléctrica de los iones en solución, que se utiliza para medir la molaridad de una disolución determinada por su carga iónica, de gran movilidad entre dos puntos de diferente potencial. La conductividad eléctrica es un fenómeno de transporte en el cual la carga eléctrica (en forma de electrones o iones) se mueve a través de un sistema.

La conductividad es una medida de la capacidad de una solución acuosa para transportar una corriente eléctrica. Esta capacidad depende de la presencia de iones disueltos, sus concentraciones absolutas y relativas, su movilidad y su valencia y de la temperatura y viscosidad de la solución. Este parámetro sirve para estimar el contenido total de constituyentes iónicos. La medición física practicada en una determinación en el laboratorio suele ser de resistencia medida en ohmios. En el Sistema Internacional de Unidades el recíproco del ohmio es el siemens (S) y la conductividad se expresa en milisiemens por metro (mS/m).

**- Análisis de Carbono orgánico total. (TOC):**<sup>(43)</sup>

El carbono orgánico total (TOC) es una medida de la cantidad total de carbono en compuestos orgánicos en agua pura y sistemas acuosos. TOC es una técnica analítica valorada que es aplicada por organizaciones y laboratorios para determinar cuán adecuada es una solución para sus procesos.

TOC se ha convertido en un parámetro importante utilizado para monitorear los niveles generales de compuestos orgánicos presentes. Esto ha ocurrido a pesar de la falta de correlación cuantitativa directa entre el carbono orgánico total y la concentración total de compuestos orgánicos presentes y refleja la importancia de tener un indicador general fácil de medir del nivel aproximado de contaminación orgánica. Al completar el análisis TOC, se mide lo siguiente:

- TC: Carbono total

- TIC: Carbono inorgánico total
- POC: Carbono orgánico purgable
- NPOC: Carbono orgánico no purgable
- DOC: Carbono orgánico disuelto
- NDOC: Carbono orgánico no disuelto

Para calcular TOC, puede restar la cantidad total de carbono inorgánico del carbono total encontrado. Alternativamente, puede agregar carbono orgánico purgable y no purgable, o carbono orgánico disuelto y no disuelto. Como sumas, parecen:

$$\text{TOC} = \text{TC} - \text{TIC}$$

$$\text{TOC} = \text{POC} + \text{NPOC}$$

$$\text{TOC} = \text{DOC} + \text{NDOC}$$

El TOC se mide a concentraciones muy diferentes en una amplia gama de sistemas. Los niveles varían ampliamente dentro de cada tipo, pero, en términos generales, van desde niveles de sub-ppb en agua ultra-pura para aplicaciones de laboratorio y microelectrónicas hasta cientos de ppm en efluentes y corrientes de proceso.

Los compuestos que contienen carbono pueden estar presentes en diferentes formas y las proporciones de cada uno pueden ser críticas.

El carbono orgánico disuelto (DOC) generalmente se toma como el que pasará a través de un filtro de 0,45µm. El TOC de gran tamaño de partícula se clasifica como particulado o no disuelto (NDOC). Alrededor del 50 al 75% del DOC en aguas naturales es en forma de ácidos orgánicos poliméricos.

Alrededor del 10% del TOC está en coloides, principalmente ácidos húmicos y varios minerales. Otro 10 a 20% son moléculas pequeñas de la descomposición de la materia orgánica.

El TOC se mide universalmente oxidando los compuestos orgánicos presentes a formas que se pueden cuantificar.

Una variedad de métodos de oxidación y detección se utilizan dependiendo de la naturaleza y concentración de TOC que se está midiendo y los requisitos analíticos (por ejemplo velocidad, sensibilidad).

- Combustión a alta temperatura (a 1.200 °C) en una atmósfera rica en oxígeno. El CO<sub>2</sub> producido se pasa a través de tubos de depurador para

eliminar interferencias y se mide por absorción infrarroja no dispersa (NDIR).

- Oxidación catalítica a alta temperatura a 680°C en un ambiente rico en oxígeno dentro de tubos llenos de un catalizador de platino seguido de NDIR.
- Oxidación termoquímica con calor y un oxidante químico, generalmente un persulfato.
- Oxidación fotoquímica con UV y un oxidante químico, generalmente un persulfato.
- Foto-oxidación por luz ultra-violeta (UV) solo o con un catalizador. El método de oxidación UV ofrece el método de mantenimiento más fiable y bajo de determinar el TOC en aguas ultra-puras.

Las mediciones en línea también son esenciales para la medición de los niveles de TOC por debajo de 50ppb para evitar la contaminación. Esta contaminación puede deberse a TOC extraño en el medio ambiente o contenedores, pero, más seriamente, de dióxido de carbono en el aire que se disolverá rápidamente en agua pura. El dióxido de carbono interfiere con muchas de las técnicas utilizadas para monitorear el rastreo de TOC.

De no haber interferencias importantes debidas a la naturaleza de la muestra, se pueden emplear métodos como espectrofotometría UV-Vis, fluorimetría, polarografía, o métodos electroanalíticos.

En caso de que el analito sea una sustancia inorgánica es posible espectroscopia de absorción atómica.

La espectroscopia ultravioleta-visible, es utilizada en validación de limpieza para analizar residuos de principio activo, y detergentes, se debe estudiar la interferencia entre el agente de limpieza y el detergente.

Los límites deben ser suficientemente altos para utilizar esta técnica.

Una manera posible de poder utilizar cualquiera de estos métodos, es que para el principio activo con el que se trabaja o que se quiere detectar, los libros oficiales dicten que por ese método se realice el ensayo, o que el laboratorio ya haya desarrollado esa metodología para este activo en específico, y no se realice el ensayo según libros oficiales.

Si existen interferencias se deben utilizar métodos cromatográficos que son mucho más selectivos como: cromatografía de gases o cromatografía líquida.

Control rutinario de producción en proceso.<sup>(4)</sup>

Monitoreo: las pruebas indirectas, como las pruebas de conductividad, pueden ser de algún valor para el monitoreo de rutina una vez que se haya validado un proceso de limpieza. Esto sería particularmente cierto para el fabricante de sustancias farmacológicas a granel en el que los reactores y las centrifugadoras y las tuberías entre equipos tan grandes se pueden muestrear solo usando muestras de solución de enjuague. Se debe haber demostrado que cualquier método de prueba indirecto se correlaciona con la condición del equipo. Durante la validación, la empresa debe documentar que la prueba del equipo sin limpiar da un resultado no aceptable para la prueba indirecta.<sup>(44)</sup>

#### **9.1.6. Método de recuperación de residuos.**<sup>(4, 32, 37)</sup>

La finalidad de realizar el ensayo de recuperación es asegurarnos la cantidad real de droga recuperada de la superficie muestreada con el método analítico utilizado. Es decir, las pruebas de recuperación tienen por objetivo fundamentar y dar sustento a los procedimientos de muestreo, garantizando los resultados obtenidos.

El estudio de recuperación se lleva a cabo en la técnica de muestreo por hisopo, permite demostrar que el método seleccionado para el muestreo es capaz de recuperar la sustancia estudiada (residuo) a partir de una superficie teóricamente limpia y que el método analítico utilizado para el análisis de la muestra es capaz de identificar la sustancia estudiada, siendo además preciso y fiable.

Teóricamente con una metodología ideal el recuperado debe ser del 100%, pero a causa de la solubilidad del residuo y el tipo de material de la superficie generalmente no se puede obtener más que un cierto nivel.

El factor de recuperación se aplica para corregir los valores encontrados al analizar las muestras, puesto que si no se recupera totalmente, en realidad, el residuo es mayor al que da el método analítico. La guía de la FDA recomienda como mínimo la recuperación del 50% para ser aceptable.

Para obtener el factor de recuperación estimado con intervalo de confianza de  $+ o -$  de 10% el estudio de recuperación debe repetirse al menos 7 veces. Tres ensayos repetidos deben dar un intervalo de confianza de  $+ o -$  el 15%.

La determinación del factor de recuperación se debe realizar bajo condiciones de laboratorio similares a las de rutina. El factor de recuperación se determina

cargando una cantidad conocida del residuo estudiado en la superficie determinada de unas placas del mismo material que los equipos (acero inoxidable, plástico, etc) y analizando las muestras recuperadas. (Ver Figura N°6)

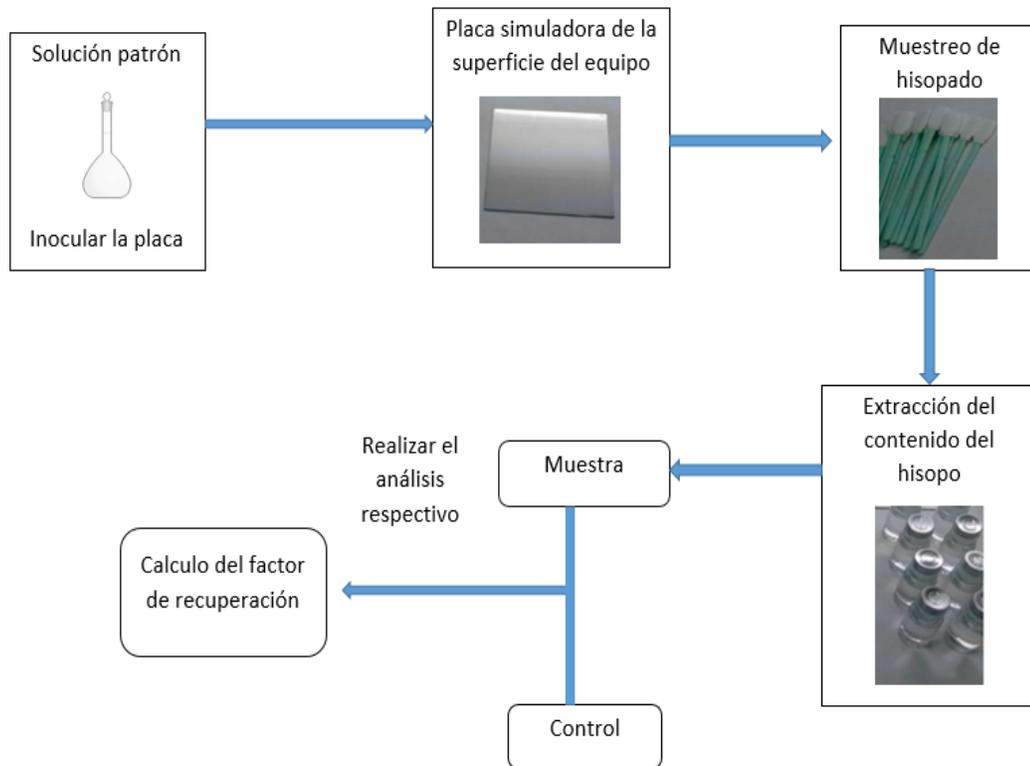


Figura N°6. Esquema del estudio de recobro.

Al igual que para la técnica de hisopo, que se está utilizando en el estudio de recuperación para diferentes materiales de construcción, varios autores estudian el factor de recuperación para agua de enjuague.

Varios parámetros afectan a la recuperación de residuos de la superficie de los equipos, los más importantes son:

- Solubilidad del residuo en el disolvente de recuperación
- Material del Hisopo (Swab)
- Tipo de disolvente y procedimiento de extracción
- Material de construcción de la superficie del equipo, tipo de material, porosidad, etc.

El Hisopo y el disolvente usados deben ser capaces de recuperar el residuo estudiado. El material del hisopo debe tener una capacidad de absorción de disolvente suficiente para ser humedecido o saturado con el fin de añadir un efecto de solubilidad con el proceso de eliminación física.

La combinación material de hisopo/ disolvente de recuperación no debe interferir en el ensayo (recuperación), así como debe observarse la no toxicidad del disolvente, de manera que no se convierta en una fuente de contaminación.

El material de construcción de los equipos de fabricación es un factor principal en la recuperación de los residuos de validación de limpieza. Una parte del equipo con un material con un factor de recuperación o ser dedicada exclusivamente a un producto determinado para evitar la contaminación cruzada.

Las superficies en contacto con los productos deben ser lisas, no porosas, compatibles con todos los productos, sin problemas de cesión, migración o absorción de fácil limpieza. La alta porosidad puede causar una recuperación baja. En el cuadro N°33, se muestran los materiales de uso más frecuentes en la industria farmacéutica.

Cuadro N°33. Características básicas de los materiales más comunes en los equipos farmacéuticos.

Material	Características
Acero Inoxidable	Fe+Cr+Ni+ Carbono Resistente a la corrosión y oxidación No poroso, fácil de limpiar
Teflón	Polímero tetrafluoretileno Resistente hasta 250°C Resistente a todos los ácidos y bases disolventes orgánicos
Siliconas	Siliconas Composición: Polímero organosiloxano Resistentes al calor hasta 250°C Resistentes a ácidos y bases
Vidrio	Estado amorfo de sílice, sosa, cal y óxidos metálicos. Solo atacable por HF y álcalis calientes concentrados No poroso, fácilmente de limpiar
Plásticos	Plásticos Composición: PP, PE, PVC Estables frente ácidos y bases Poco resistentes al calor: 70oC a 120oC Poco resistentes a disolventes orgánicos

## **9.2. ETAPA II: Elaboración el protocolo de limpieza**<sup>(36)</sup>

Se debe elaborar un protocolo específico para cada procedimiento de limpieza a ser validado, el mismo deberá contener como mínimo la siguiente información:

- Objetivos
- Alcance
- Responsabilidades
- Identificación del método de limpieza a validar
- Matriz de productos
- Identificación de las condiciones experimentales de la validación
- Procedimiento de validación
- Resultados
- Desviaciones
- Revalidación

## **9.3. ETAPA III: Ejecución de la validación de limpieza**<sup>(36)</sup>

### **9.3.1. Proceso de validación de limpieza**<sup>(35)</sup>

Se recomienda realizar la validación con tres ciclos de limpieza, efectuados tras la fabricación del producto seleccionado como el peor caso y de ser posible se varía el colaborador que hace la limpieza.

Para cada uno de los tres ciclos, luego de la fabricación de un lote del producto seleccionado en el tamaño máximo de lote, se efectuará la limpieza radical de acuerdo al procedimiento; controlando los parámetros críticos establecidos en el procedimiento de limpieza.

Se tomará las muestras de superficie de acuerdo al método de muestreo indicado en el protocolo en los puntos seleccionados como el peor de los casos.

Así mismo después de cada ciclo se debe cumplir con los criterios de aceptación, si es menor a al límite podemos asegurar que la limpieza es adecuada, obteniéndose un producto seguro para el usuario, en los tres lotes en prueba; de no ser así, se levantará e investigará la no conformidad, pudiendo requerirse otros tres nuevos lotes de prueba.

### **9.3.2. Reporte final o Informe de validación de limpieza**<sup>(4, 35)</sup>

Este reporte es un documento separado del protocolo y se lo debe completar según los lineamientos descritos en él.

Declaración de aprobación

Con la aprobación de este reporte, los métodos descritos quedan Validados y disponibles para su utilización.

Objetivo

El reporte final proporciona un resumen de las etapas desarrolladas en la validación de los procedimientos de limpieza, declarando que:

Todas las etapas de validación han sido evaluadas y se han elaborado los documentos necesarios.

Recopilación de datos, informes y conclusiones

Control de calidad, es en este caso quien ejecuta y desarrolla la Validación de los métodos de limpieza, además de realizar los muestreos o tomas de muestra. Debe establecer formatos para la recopilación de los datos desde la toma de muestra, el análisis y procesamientos de esta hasta la obtención de los resultados debe estar registrado.

Por otra parte Garantía de Calidad y/o Validación emitirá un informe con base a los resultados obtenidos de los análisis que Control de Calidad desarrollo.

El contenido mínimo de este debe ser:

- Título
- Resultados
- Análisis de resultados
- Tabla comparativa contra los criterios de aceptación
- Conclusión o dictamen

Es importante documentar los registros analíticos

La documentación debe estar ordenada, disponible y bajo la responsabilidad del área de calidad.

### **9.3.3. Mantenimiento de estado de validado**<sup>(34)</sup>

Es a través del Monitoreo Continuo, la evaluación de datos, el análisis estadístico, control de cambios y otros programas, que un desempeño continuo satisfactorio es mantenido. Todo esto puede integrarse si hablamos de un Monitoreo a BPM.

Este monitoreo considera las siguientes actividades:

- Colectar información y datos oportunamente
- Revisar y analizar esta información y datos, para conocer continuamente del estado del proceso
- Definir sistemas de control y alertas
- Colectar datos sin analizar, no se puede considerar Monitoreo, sino Colección.

El Monitoreo implica el coleccionar información y datos por un período de tiempo, a intervalos previamente establecidos, o bien cuando ciertos eventos ocurran. Esto permite entender lo que está sucediendo, anticipar y corregir los problemas y mejorar el control de las operaciones.

La necesidad de Monitorear no es solamente un Requerimiento Regulatorio, es también una Buena Práctica. El Monitoreo es usado principalmente para:

- Asegurar el compromiso de Mejora Continua, en donde la colección y el análisis de los datos de operación, mejoran el entendimiento de la tecnología y apoyan la mejora continua.
- Asegurar que los sistemas y operaciones (instalaciones, servicios, procesos y personal), están siempre en un estado de control, cumplimiento con BPM y mantienen el estado validado.
- Desarrollar una base de información para establecer las capacidades de operación
- Identificar problemas antes de que ocurran
- Mantener el estado validado y demostrar consistencia.

En la Figura N°7, se presenta un Esquema de las Etapas de validación de limpieza fisicoquímica.

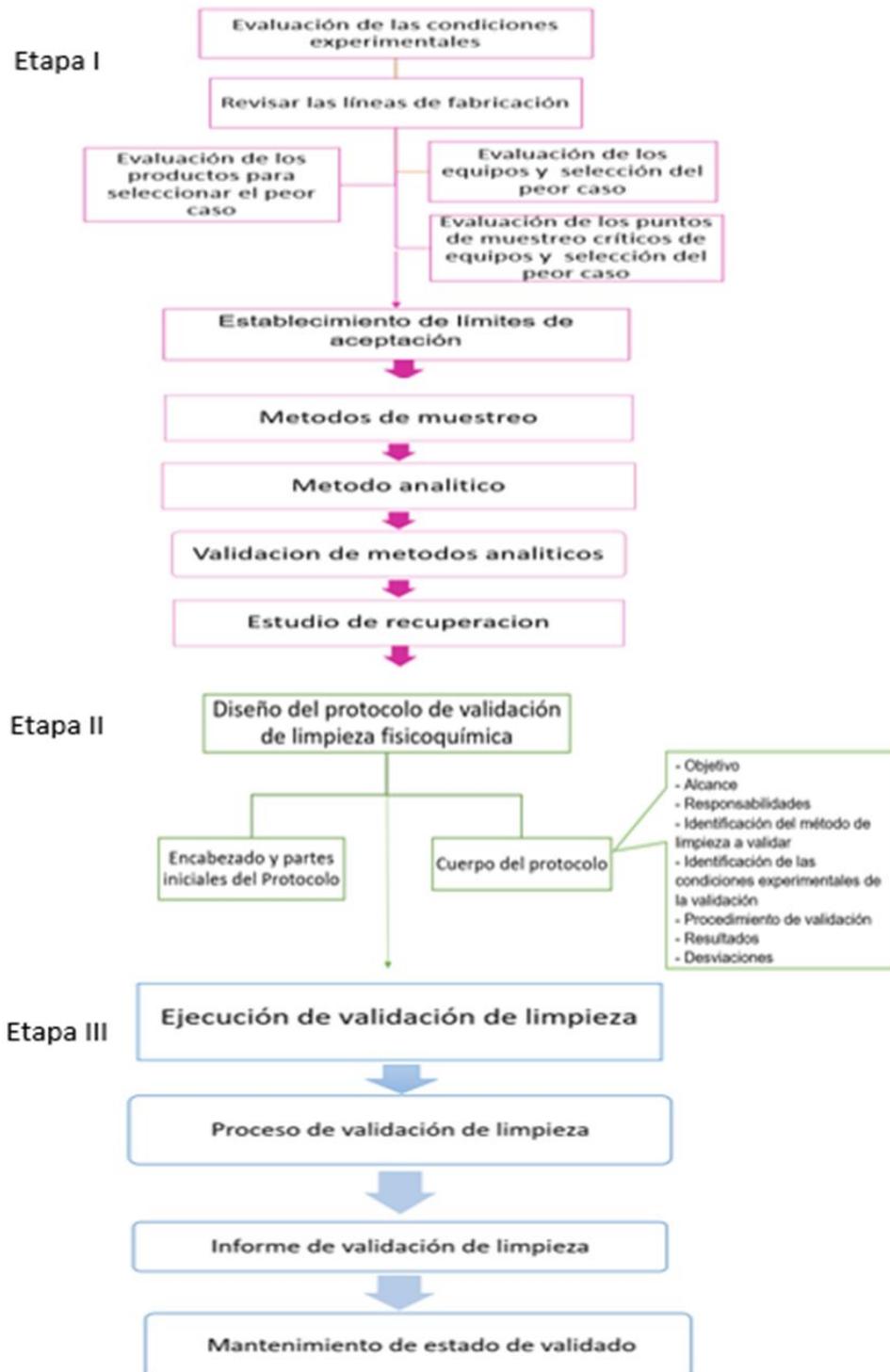


Figura N°7. Esquema de validación de limpieza fisicoquímica

## **Diseño del protocolo de validación de limpieza fisicoquímica**

Después de establecer las tres etapas de la validación de limpieza de equipos de fabricación en la industria farmacéutica, se concluye que para diseñar el protocolo de validación de limpieza, se debe establecer las condiciones experimentales, que dependerá de cada laboratorio de fabricación, es por eso la importancia de realizar un buen análisis de los procesos de fabricación, ya que de ello dependerá la redacción del protocolo de validación de limpieza para que sea ejecutado de manera eficiente y correcta.

En esta investigación se explicó en qué consisten las condiciones experimentales a través de los diferentes conceptos abordados y ejemplos para establecer el peor caso de productos, equipos y puntos de muestreo.

Los diferentes criterios para establecer los límites de aceptación, métodos de muestreo, métodos de análisis y recuperación de residuos.

Con todos estos elementos se diseñó el protocolo de validación de limpieza fisicoquímica, a partir de la documentación revisada en la recopilación bibliográfica, basada las directrices de las Guías internacionales y las tres etapas de validación de limpieza.

## DISEÑO DE UN PROTOCOLO DE VALIDACION DE LIMPIEZA FISCOQUIMICA

Logo del Laboratorio	<b>PROTOCOLO DE VALIDACION DE LIMPIEZA FISCOQUIMICA</b>		Confidencial
Código de Formato:		Versión:	
Edición Protocolo:		Vigencia:	
Nombre del Equipo:			
Código del Equipo		Ubicación	

### Aprobación del Protocolo

<b>Elaborado por:</b>	
Firma	
Nombre	
Cargo	
Fecha	

<b>Revisado por:</b>	
Firma	
Nombre	
Cargo	
Fecha	

<b>Aprobado por:</b>	
Firma	
Nombre	
Cargo	
Fecha	

Logo del Laboratorio	<b>PROTOCOLO DE VALIDACION DE LIMPIEZA FISICOQUIMICA</b>		Confidencial
Código de Formato:		Versión:	
Edición Protocolo:		Vigencia:	
Nombre del Equipo:			
Código del Equipo		Ubicación	

### 1. Objetivo

El objetivo de este protocolo es describir detalladamente los pasos a seguir para recopilar evidencia documental, a fin de asegurar que los procedimientos de limpieza fisicoquímica a niveles aceptables.

### 2. Alcance de la validación

Aplica a todo equipo de Líneas y **áreas de fabricación** que tienen contacto directo con el producto.

### 3. Responsabilidades

#### 3.1. Operario de producción:

Es responsable de efectuar la limpieza y acondicionamiento del equipo especificado.

#### 3.2. Planificación:

Es responsable de notificar las fechas de fabricación de los productos peor caso.

#### 3.3. Control de Calidad:

Es responsable de determinar los límites de aceptación de residuos de principios activos, determinar la capacidad de los métodos de análisis para cuantificar trazas y la capacidad de los métodos de recuperación. Es responsable de realizar las determinaciones de residuos en los equipos utilizados en la elaboración de productos, y completar la documentación que evidencie que los procedimientos de limpieza son válidos.

3.4. Buenas Prácticas de Manufactura: Es responsable de redactar el protocolo con toda documentación relacionada con la validación de limpieza de equipos.

#### 3.5. Garantía de Calidad:

Es responsable de recopilar y organizar toda documentación relacionada con la validación de limpieza de equipos.

Logo del Laboratorio	<b>PROTOCOLO DE VALIDACION DE LIMPIEZA FISICOQUIMICA</b>		Confidencial
Código de Formato:		Versión:	
Edición Protocolo:		Vigencia:	
Nombre del Equipo:			
Código del Equipo		Ubicación	

#### **4. Información requerida**

Recopile la siguiente documentación:

- 4.1. Listado de Plantas de elaboración de productos Farmacéuticos
- 4.2. Listado de productos por planta
- 4.3. Listado de Equipos y Áreas de Fabricación
- 4.4. Listado de productos por equipos de fabricación y Áreas de Fabricación
- 4.5. Listado de Procedimientos de limpieza de Equipos y Áreas de Fabricación.
- 4.6. Listado de superficies de Equipos y Áreas de Fabricación, en contacto con el producto, para establecer puntos de muestreo para realizar la validación de limpieza fisicoquímica.

#### **5. Identificación del método de limpieza a validar**

Determinar la validez del (o los) Procedimiento(s) Estándar de Operación (PEO) de Limpieza del Equipo de Líneas y Áreas de Fabricación.

En el Anexo N°6 se presenta el formato general de un Procedimiento Estándar de Operación de limpieza de equipo.

#### **6. Identificación de las condiciones experimentales de la validación**

Los siguientes aspectos se deben de tener en cuenta para la ejecución de la validación de limpieza fisicoquímica.

##### **6.1. Análisis de riesgos de la validación de limpieza, para evaluar la selección del peor caso de:**

- Principios activos de los medicamentos o productos fabricados
- Equipos de líneas y Áreas de fabricación
- Puntos de muestreo críticos de las partes y piezas de Equipos de líneas y

Áreas de fabricación en contacto con el producto.

Logo del Laboratorio	<b>PROTOCOLO DE VALIDACION DE LIMPIEZA FISICOQUIMICA</b>		Confidencial
Código de Formato:		Versión:	
Edición Protocolo:		Vigencia:	
Nombre del Equipo:			
Código del Equipo		Ubicación	

### 6.1.1. Análisis de riesgos de la validación de limpieza, para evaluar la selección del peor caso de productos fabricados (Matriz de productos).

Aplicando la metodología de Risk Ranking and filtering (RRF), se realiza el análisis de riesgo, para evaluar el (o los) producto(s) por Equipo de Fabricación, para determinar el Criterio de selección “peor caso”.

Los criterios de selección para determinar el producto peor caso se basan en: dosis, toxicidad, solubilidad y dificultad de limpieza.

#### 6.1.1.1. Dosis

Los activos con dosis baja generalmente poseen un margen terapéutico estrecho, por lo tanto su aparición como contaminación cruzada en otro producto, aunque sea en bajas cantidades, puede tener alta peligrosidad.

Para realizar el análisis de riesgo cada laboratorio farmacéutico establecerá un puntaje a cada rango de dosis.

##### 6.1.1.1.1. Rangos de dosis terapéutica mínima diaria

Dosis terapéutica Mínima diaria (mg)	Puntaje
> 1000 mg	
100 – 1000	
10 – 99	
1 – 9	
< 1	

Para realizar el análisis de riesgo cada laboratorio farmacéutico establecerá un puntaje a cada rango de dosis.

#### 6.1.1.2. Toxicidad

Determinada mediante la LD50 en ratas, está directamente relacionada con la peligrosidad del activo.

Logo del Laboratorio	<b>PROTOCOLO DE VALIDACION DE LIMPIEZA FISICOQUIMICA</b>		Confidencial
Código de Formato:		Versión:	
Edición Protocolo:		Vigencia:	
Nombre del Equipo:			
Código del Equipo		Ubicación	

#### 6.1.1.2.1. Rangos de LD50 (mg/Kg)

LD50 (mg/Kg)	Descripción	Puntaje
15000	Prácticamente no tóxico	
5000 - 15000	Levemente tóxico	
500 - 5000	Moderadamente tóxico	
50 - 500	Muy tóxico	
5-50	Extremadamente tóxico	
< 5	Súper tóxico	

#### 6.1.1.3. Solubilidad de los principios activos

Para definir el producto peor caso basado en el criterio de solubilidad, se asigna un puntaje a cada principio activo, según la solubilidad descrita en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP, The United States Pharmacopeia).

##### 6.1.1.3.1. Criterios de Solubilidad, según la Farmacopea de los Estados Unidos (USP, The United States Pharmacopeia).

Característica	Partes de solvente por una parte de soluto según USP	Puntaje
Muy soluble	Menos de 1	
Libremente soluble	1 a 10	
Soluble	10 a 30	
Levemente soluble	30 a 100	
Poco soluble	100 a 1000	
Muy poco soluble	1000 a 10000	
Insoluble.	10000 o más	

Logo del Laboratorio	<b>PROTOCOLO DE VALIDACION DE LIMPIEZA FISICOQUIMICA</b>		Confidencial
Código de Formato:		Versión:	
Edición Protocolo:		Vigencia:	
Nombre del Equipo:			
Código del Equipo		Ubicación	

#### 6.1.1.4. Dificultad de limpieza

Se asigna valores, de la siguiente manera:

##### 6.1.1.4.1. Dificultad de limpieza

<b>Dificultad de limpieza</b>	<b>Puntaje</b>
productos difícil de limpiar	
productos fácil de limpiar	

Se presenta una matriz de productos fabricados en un Equipo "X" de una Línea de Fabricación.

Logo del Laboratorio	<b>PROTOCOLO DE VALIDACION DE LIMPIEZA FISICOQUIMICA</b>		Confidencial
Código de Formato:		Versión:	
Edición Protocolo:		Vigencia:	
Nombre del Equipo:			
Código del Equipo		Ubicación	

6.1.1.5. Matriz de productos fabricados en un Equipo "X" de una Línea de Fabricación para establecer "el peor caso de productos" y realizar la validación de limpieza.

N°	Producto/ Acción farmacológica	Dosis mínima diaria	Dosis máxima diaria	Toxicidad DL50 (Ratas)	Solubilidad	Dificultad de limpieza	RRF
1	A						
	RRF						
2	B						
	RRF						
3	C						
	RRF						
4	D						
	RRF						
5	E						
	RRF						

Seleccionar el producto que según el análisis de riesgo un RRF mayor.

Logo del Laboratorio	<b>PROTOCOLO DE VALIDACION DE LIMPIEZA FISICOQUIMICA</b>		Confidencial
Código de Formato:		Versión:	
Edición Protocolo:		Vigencia:	
Nombre del Equipo:			
Código del Equipo		Ubicación	

### **6.1.2. Análisis de riesgos de la validación de limpieza, para evaluar la selección del peor caso de Equipos de líneas de fabricación aplicado Risk ranking and filtering (RRF)**

6.1.2.1. Aplicando la herramienta metodológica RRF de gestión de riesgo determine los equipos que requieren una validación prioritaria, en base a una serie de factores y grado de riesgo (criticidad) previamente establecidos y cuantificados como son tipo de material, desmontaje del equipo, puntos muertos, facilidad de limpieza y superficie.

- Desmontaje: se determina si el equipo es totalmente desmontable, parcialmente o no desmontable.
- Frecuencia de uso: se determina si el equipo se usa con frecuencia o no
- Facilidad de limpieza: se determina si el equipo es lisa o rugosa
- Puntos muertos: se determina si el equipo contiene puntos de difícil acceso para limpiados o no.
- Material de composición: se determina la naturaleza del material de construcción del equipo de fabricación (aluminio, acero inoxidable. Plástico, etc)

Para el cálculo de RRF se usa la fórmula siguiente:  $RRF = FD + FU + FL + FPM + FM$

Donde:

FD: Factor desmontaje

FU: Factor frecuencia de uso

FL: Factor facilidad de limpieza

FPM: Factor puntos muertos

FM: Factor tipo material

Logo del Laboratorio	<b>PROTOCOLO DE VALIDACION DE LIMPIEZA FISICOQUIMICA</b>		Confidencial
Código de Formato:		Versión:	
Edición Protocolo:		Vigencia:	
Nombre del Equipo:			
Código del Equipo		Ubicación	

6.1.2.2. Asignar valores en la ponderacion del grado de riesgo y factores de riesgo

6.1.2.2.1. Grado de riesgo (criticidad)

<b>Factor de riesgo</b>	<b>Ponderacion</b>
Muy critico	
Moderamente critico	
Poco critico	

6.1.2.2.2. Factor de riesgo (severidad)

<b>Factor de riesgo</b>	<b>Ponderacion</b>
Muy severo	
Moderamente severo	
Poco severo	

6.1.2.3. Para cada parámetro de los mencionados anteriormente, se hace una valoración de la criticidad del parámetro y se aplica la ponderación.

Logo del Laboratorio	<b>PROTOCOLO DE VALIDACION DE LIMPIEZA FISICOQUIMICA</b>		Confidencial
Código de Formato:		Versión:	
Edición Protocolo:		Vigencia:	
Nombre del Equipo:			
Código del Equipo		Ubicación	

#### 6.1.2.3.1. Valoración de la criticidad de parametros

Parámetro	Grado de riesgo	Características	Factor
Desmontaje	3	Totalmente	
		Parcialmente	
		No	
Frecuencia de uso	4	Cada (día)	
		Mucho (1 semana o más)	
		Regular (1-2 meses)	
		Poco (1- 2 año)	
Facilidad de limpieza	2	Liso	
		Poroso	
Puntos muertos	2	No	
		Si	Accesibles
		Inaccesibles	

Logo del Laboratorio	<b>PROTOCOLO DE VALIDACION DE LIMPIEZA FISICOQUIMICA</b>		Confidencial
Código de Formato:		Versión:	
Edición Protocolo:		Vigencia:	
Nombre del Equipo:			
Código del Equipo		Ubicación	

Parámetro	Grado de riesgo	Características	Factor
Tipo de material	2	Acero inoxidable	
		Acero inoxidable + otro material	
		Otro material	

#### Grado de criticidad

	Bajo
	Medio
	Alto

6.1.2.4. Clasificar los equipos por grupos o líneas de fabricación y para cada uno elegir el más crítico en base a los criterios de peor caso.

En el siguiente cuadro se detallan las características de los equipos de líneas de fabricación de una planta farmacéutica, además los resultados relacionados de RRF.

Logo del Laboratorio	<b>PROTOCOLO DE VALIDACION DE LIMPIEZA FISICOQUIMICA</b>		Confidencial
Código de Formato:		Versión:	
Edición Protocolo:		Vigencia:	
Nombre del Equipo:			
Código del Equipo		Ubicación	

#### 6.1.2.4.1. Características de los equipos de la una planta

<b>Código</b>	<b>Equipo</b>	<b>Desmontable</b>	<b>Material</b>	<b>Facilidad de limpieza</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Puntos muertos</b>
	V					
	W					
	X					
	Y					
	Z					

#### 6.1.2.4.2. Calcular el RRF para equipo de la planta de farbicacion

Realizar el calculo de RRF con las características y valoraciones de factores y grados de riesgo de los equipos de líneas de fabricación de una planta farmacéutica.

Logo del Laboratorio	<b>PROTOCOLO DE VALIDACION DE LIMPIEZA FISICOQUIMICA</b>		Confidencial
Código de Formato:		Versión:	
Edición Protocolo:		Vigencia:	
Nombre del Equipo:			
Código del Equipo		Ubicación	

6.1.2.4.3. Calculo de RRF para equipos de lineas de fabricacion de una planta farmaceutica

Código	Equipo	Desmontable	Material	Facilidad de limpieza	Frecuencia	Puntos muertos	RRF
	V						
	W						
	X						
	Y						
	Z						

**6.1.3. Análisis de riesgos de la validación de limpieza, para evaluar la selección del peor caso de puntos de muestreo críticos de las partes y piezas de Equipos de líneas de fabricación en contacto con el producto.**

Establecer los puntos de muestreo representativos de equipos de líneas de fabricación de fabricación, para seleccionar el peor caso.

Logo del Laboratorio	<b>PROTOCOLO DE VALIDACION DE LIMPIEZA FISICOQUIMICA</b>		Confidencial
Código de Formato:		Versión:	
Edición Protocolo:		Vigencia:	
Nombre del Equipo:			
Código del Equipo		Ubicación	

6.1.3.1. Establecimiento de puntos de muestreo representativos del Equipo "X" de una Línea de Fabricación

<b>Sector:</b>			
<b>Nombre del Equipo:</b>			
<b>Marca:</b>		<b>Modelo:</b>	
<b>Línea de Fabricación:</b>			
<b>Fotografías del Equipo</b>		<b>Especificaciones de fábrica del Equipo:</b>	
<b>Piezas en contacto con el producto/ Puntos de muestreo Críticos</b>	<b>Forma geométrica</b>	<b>Dimensiones (Determinadas en el laboratorio farmacéutico)</b>	<b>Fórmula para Calcular el área de las piezas</b>
1.			
2.			
3.			
<b>Área Total de las partes del equipo en contacto con el producto</b>	Sumatoria del cálculo de áreas de las Piezas en contacto con el producto		

Logo del Laboratorio	<b>PROTOCOLO DE VALIDACION DE LIMPIEZA FISICOQUIMICA</b>		Confidencial
Código de Formato:		Versión:	
Edición Protocolo:		Vigencia:	
Nombre del Equipo:			
Código del Equipo		Ubicación	

6.1.3.2. Establecimiento de puntos de muestreo representativos del Área de Fabricación.

<b>Sector:</b>			
<b>Nombre del Área de Fabricación:</b>			
<b>Código:</b>			
<b>Línea de Fabricación:</b>			
<b>Fotografías del Área de Fabricación</b>	<b>Especificaciones del Área de Fabricación:</b>		
	<b>Clase de limpieza:</b>		
	<b>Condiciones ambientales</b>		
	<b>Presión</b>	<b>Temperatura:</b>	<b>Humedad:</b>

Logo del Laboratorio	<b>PROTOCOLO DE VALIDACION DE LIMPIEZA FISICOQUIMICA</b>		Confidencial
Código de Formato:		Versión:	
Edición Protocolo:		Vigencia:	
Nombre del Equipo:			
Código del Equipo		Ubicación	

Puntos de muestreo Críticos	Forma geométrica	Dimensiones (Determinadas en el laboratorio farmacéutico)	Fórmula para Calcular el área
1.			
2.			
3.			
<b>Área Total de las partes del área en contacto con el producto</b>	Sumatoria del cálculo de áreas de las Areas de fabricación en contacto con el producto		

#### 6.1.4. Establecimiento de límites de aceptación

Realice el establecimiento de límites de aceptación con los siguientes criterios.

##### 6.1.4.1. Criterios para el establecimiento de límites de aceptación

Criterio	Formula
<b>Límite basado con la dosis terapéutica</b>	<p><b>MACO (LAR) (ug) = 1/FS x d/D x Tmin x 1000</b></p> <p>Donde:</p> <p>FS= Factor de seguridad entre 10 y 100</p> <p>d= dosis terapéutica mínima diaria (ug/día) del principio activo contaminante (analito de A)</p> <p>D= dosis terapéutica máxima diaria (g/día) del producto B fabricado a continuación (API con excipientes)</p> <p>Tmin= tamaño de lote mínimo de B en volumen (L) o en peso (kg).</p>

Logo del Laboratorio	<b>PROTOCOLO DE VALIDACION DE LIMPIEZA FISICOQUIMICA</b>		Confidencial
Código de Formato:		Versión:	
Edición Protocolo:		Vigencia:	
Nombre del Equipo:			
Código del Equipo		Ubicación	

<b>Limite basado en el enfoque de los 10 ppm</b>	<p align="center"><b>MACO (LAR) (ug) = L1 (ppm) x Tmin x 1000</b></p> <p>Donde</p> <p>L1 (ppm): Limite seleccionado (1-10)ppm</p> <p>Tmin= tamaño de lote mínimo de B en volumen (L) o en peso (Kg)</p>
	<p align="center"><b>LAR= CADxTL prodBxASM10<sup>9</sup>XDDMaxprodBxACExCDD</b></p> <p>Donde:</p> <p>CAD = Consumo Aceptable Diario o ADI( Admisible DAyly inkate)</p> <p>El CAD puede calcularse directamente a través de la expresión:</p> <p>CAD (mg/día) = LD50 (mg/kg) x w (kg) x F</p> <p>Donde:</p> <p>w: peso del cuerpo humano.</p> <p>F: producto del factor de seguridad (FS) por un factor adicional (FC).</p> <p>FC: factor de conversión determinado empíricamente a partir de modelos con animales.</p> <p>TLprodB = Tamaño de Lote del Producto B</p> <p>ASM = Área de la Superficie Muestreada</p> <p>DDMaxprodB = Dosis Diaria Máxima del Producto B</p> <p>ACE = Área compartida del Equipo</p> <p>CDD = Cantidad Desorbida de Disolvente</p>

Logo del Laboratorio	<b>PROTOCOLO DE VALIDACION DE LIMPIEZA FISICOQUIMICA</b>		Confidencial
Código de Formato:		Versión:	
Edición Protocolo:		Vigencia:	
Nombre del Equipo:			
Código del Equipo		Ubicación	

<b>Limite basado en la limpieza visual</b>	<p><b>El limite organoleptico normalmente se situa aproximadamente entre: 4 y 20 (ug/cm<sup>2</sup>)</b></p> <p>Este valor se calcula basando en 100ug/ hisopo y para una placa de 25cm<sup>2</sup> el valor es 100ug/ 25cm<sup>2</sup>-4ug/cm<sup>2</sup></p>
<b>Criterio según el umbral de preocupación toxicológica (TTC)</b>	<p><b>MACO= TTCTX10<sup>6</sup> mg/kg/D</b></p> <p>Donde:</p> <p>Tmin= tamaño de lote mínimo de B en volumen (L) o en peso (Kg)</p> <p>D= dosis terapéutica máxima diaria (g/día) del producto B fabricado</p> <p>TTC umbral de preocupación toxicológica</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 ug por día para los principios activos sospechosos de ser cancerígenos</li> <li>- 10ug por día para para principios activos que no son cancerígenos pero son potentes o muy tóxicos</li> <li>- 100ug por día para activos que no son potentes y ni muy tóxicos</li> </ul>

### 6.1.5. Establecimiento del método de muestreo

Los Métodos de muestreos que se presentan en este protocolo son:

- Método directo de superficie (Hisopado)
- Método por Enjuague.

Estos métodos se detallan en el "PEO Métodos Generales de Muestreo. (Ver Anexo N°7)

Logo del Laboratorio	<b>PROTOCOLO DE VALIDACION DE LIMPIEZA FISICOQUIMICA</b>		Confidencial
Código de Formato:		Versión:	
Edición Protocolo:		Vigencia:	
Nombre del Equipo:			
Código del Equipo		Ubicación	

Efectúe el muestreo fisicoquímico, para realizar el análisis de recobro, la determinación de las posibles trazas del producto “peor caso” y de agentes de limpieza para equipos de Líneas y Áreas de Fabricación.

#### **6.1.6. Métodos analíticos**

Luego de seleccionados los principios activos se determina el método analítico, el cual debe ser específico, capaz de identificar y cuantificar a los mismos. Según la técnica analítica a emplear se estudia la posible interferencia de otros componentes. (Ver Anexo N°8)

#### **6.1.7. Método de recuperación de residuos**

Determine del factor de recuperación o recobro, según el PEO “Factor de recuperación”. (Ver Anexo N°9)

#### **6.1.8. Validación de métodos analíticos técnica o procedimiento de prueba**

Realice la validación del método según PEO de validación de Metodología Analítica. (Ver Anexo N°10)

Logo del Laboratorio	<b>PROTOCOLO DE VALIDACION DE LIMPIEZA FISICOQUIMICA</b>		Confidencial
Código de Formato:		Versión:	
Edición Protocolo:		Vigencia:	
Nombre del Equipo:			
Código del Equipo		Ubicación	

## 7. Procedimiento de validación de limpieza

Para realizar la validación de limpieza del equipo de la línea de fabricación y áreas de fabricación siga los siguientes pasos

7.1. Coordinar las fechas/horas para realizar la validación posterior a la limpieza del equipo y área de fabricación del producto seleccionado como peor caso.

7.2. Realizar el muestreo respectivo para realizar el análisis preliminar físico características organolépticas y test de espuma y métodos fisicoquímicos no selectivos para determinar el grado de limpieza.

7.3. Si los resultados se encuentran dentro de los límites establecidos, proceder a realizar análisis fisicoquímico específico, para determinar los niveles de residuos aplicar el método de muestreo respectivo. Realizar el análisis correspondiente

Para determinar los residuos del equipo X de la línea de fabricación realice el análisis según procedimientos de prueba o técnica analítica correspondiente.

7.4. Documentar las actividades realizadas

## 8. Resultados

Reporte los datos obtenidos de las determinaciones en los formatos correspondientes.

## 9. Desviaciones

Todo desvío debe ser documentado, justificado, sometido a revisión y sujeto a acción correctiva, seguimiento y aprobación de acuerdo al procedimiento correspondiente.

Logo del Laboratorio	<b>PROTOCOLO DE VALIDACION DE LIMPIEZA FISICOQUIMICA</b>		Confidencial
Código de Formato:		Versión:	
Edición Protocolo:		Vigencia:	
Nombre del Equipo:			
Código del Equipo		Ubicación	

## 10. Revalidación

Se debe evaluar la necesidad de una revalidación, para lo cual se debe determinar si es necesario efectuar una nueva validación completa o una revalidación parcial que afecte a parte del sistema.

Dado a que en la manufactura, pueden ocurrir cambios que no se detectan fácilmente o que tal vez no fueron considerados adecuadamente en la validación, se debe establecer un período de revisión de la validación y la correspondiente revalidación limitada generalmente solo a algunos aspectos críticos o representativos de la original.

Establezca un periodo para revalidar efectuando tres testeos consecutivos al activo peor caso.

Será necesaria la revalidación, siempre que cualquiera de los siguientes ítems modifique el LAR determinado y el producto peor caso:

- Si los testeos de validación anteriormente realizados indicaran trazas de residuos en valores superiores al nuevo límite de aceptación.
- Cambio en el procedimiento de limpieza (proceso, detergentes, etc.)
- Incorporación de algún nuevo producto que se procesará en el equipo ya validado y que el mismo se evidencie como activo peor caso según matriz de equipos.
- Adquisición de Equipos nuevos

De existir algún cambio no mencionado en este párrafo, el mismo debe ser evaluado por el equipo de validación de limpieza antes de su implementación.

**CAPITULO VI**  
**CONCLUSIONES**

## 6.0 CONCLUSIONES

1. Las Guías de entidades y organizaciones reguladoras como la FDA, ICH, PIC'S, OMS y EMA; dictan las directrices generales para implementar la validación de limpieza en equipos de fabricación farmacéutica.
2. La importancia de la validación de limpieza radica en que se evidencia que no existe contaminación cruzada de los medicamentos, al utilizar equipos de fabricación multipropósito, y asegurar que los niveles de limpieza se encuentran dentro de límites de aceptación establecidos.
3. La validación de limpieza es un requisito para obtener la licencia sanitaria o permiso de funcionamiento, otorgado por la autoridad reguladora en El Salvador es Dirección Nacional de Medicamentos, por lo que se debe exigir su cumplimiento, basado en el RTCA 11.03.42:07 sobre BPM vigente.
4. Es importante establecer las tres etapas de validación de limpieza fisicoquímica, ya que es un proceso complejo; la Etapa I corresponde a la revisión de las condiciones experimentales, la Etapa II consiste en diseñar el protocolo y la etapa III se refiere a la ejecución.
5. Para seleccionar el peor caso de productos, equipos de líneas de fabricación, así como los puntos de muestreo críticos, debe realizarse un análisis de riesgo.
6. Los límites de aceptación de los residuos de los productos fabricados en los equipos, se elige el de menor valor después de determinar los diferentes criterios.
7. El método de muestreo para detectar la contaminación fisicoquímica dependerá de las condiciones y el diseño del equipo a ser evaluado, el tipo de superficie, la extensión del área a muestrear.
8. Los métodos analíticos deben ser sensibles para detectar y cuantificar el residuo y previamente validados según los parámetros de desempeño establecidos.
9. El diseño del protocolo validación de limpieza debe redactarse hasta que se han establecido las condiciones experimentales, ya que brindan información primordial para realizar este proceso.

10. En caso de cumplimiento de debe contar con una plan para mantener el estado de validado y definir el período para realizar la revalidación.

**CAPITULO VII**  
**RECOMENDACIONES**

## 7.0 RECOMENDACIONES

1. El estudio realizado en el tema de validación de limpieza fisicoquímica, facilita la implementación por los laboratorios farmacéuticos, cumpliendo uno de los requisitos para obtener el Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura y el permiso de funcionamiento otorgado por la DNM.
2. La Guía propuesta podrá ser utilizada por la DMN como una herramienta para realizar inspecciones a los laboratorios farmacéuticos, y verificar la implementación y el cumplimiento de la validación de limpieza fisicoquímica en equipos de fabricación de forma general independientemente de la forma farmacéutica.
3. Sugerir proyectos y trabajos de investigación a la Coordinación de la Catedra de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Química y Farmacia de Universidad de El Salvador, sobre validación de limpieza aplicados a los equipos del Laboratorio, para que los estudiantes adquieran los conocimientos, experiencia y las competencias requeridas en el ámbito profesional.
4. La Guía servirá de apoyo a futuros trabajos de investigación y proyectos que se efectúen en la industria farmacéutica.
5. Los laboratorios farmacéuticos deben capacitar al personal que conforman las áreas implicadas en los procesos de validación de limpieza, que es uno de los factores de éxito de la gestión de calidad farmacéutica, ya que esta actividad fortalece el mantenimiento del estado de validado de los equipos y consecuentemente del estado validado de los procesos.
6. A los profesionales Químicos Farmacéuticos revisar las actualizaciones de las directrices de las Guías de validación de las entidades reguladoras y organizaciones.

## BIBLIOGRAFIA

1. Apifirst. (21 de abril de 2020). Failure Mode Effects Analysis, Fmea Quality Risk Management. [On line]. Disponible: <https://apifirst.in/2020/04/21/failure-mode-effects-analysis>. Consultada el 24/06/2021.
2. Apifirst. (08 de mayo de 2020) Risk Ranking and Filtering, Quality Risk Management. [On line]. Disponible: <https://apifirst.in/2020/05/08/risk-ranking-and-filtering>. Consultada el 24/06/2021.
3. Araújo J., Daners M., Falero M., Laulhé S. y Poggi M. (2017). Validación de Limpieza en el Laboratorio Farmacéutico de la Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas. Montevideo. Uruguay. [On line]. Disponible: <https://www.dnsffaa.gub.uy>. Consultada el 10/03/2021.
4. Ascencio Cruz MJ. (2014). Propuesta De Guía Técnica para la Validación de Métodos de Limpieza de Equipos Utilizados en la Fabricación de Formas Farmacéuticas Liquidas Orales No Estériles. Trabajo de graduación. Universidad de El Salvador. El Salvador. [On line]. Disponible: <http://ri.ues.edu.sv/id/eprint/7255/1/16103452.pdf>. Consultada el 10/08/2020.
5. Comisión Europea Dirección General de Salud y Consumidores Salud Pública y Evaluación de Riesgos Productos Farmacéuticos. (2010). Las normas que rigen los medicamentos en la Unión Europea. Volumen 4. Bruselas. [On line]. Disponible: <https://ec.europa.eu/health/sites/healthf>. Consultada el 10/03/2021.
6. Comisión Interinstitucional de Buenas Prácticas de Fabricación. (2004). Guía de Validación de métodos analíticos: limpieza de equipos. [On line]. Disponible: <https://dokumen.site/download/200127439-guia-limpieza-2006-cipam>. Consultada el 03/02/2021.
7. Consejo de Ministros de Integración Económica (COMIECO). (2014) Reglamento Técnico Centroamericano 11.03.42:07 Productos Farmacéuticos. Medicamentos de uso Humano. Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica. [On line]. Disponible: [https://www.medicamentos.gob.sv/tmp/Archivos/RESOLUCIONES\\_MEDICAMENTOS.PDF](https://www.medicamentos.gob.sv/tmp/Archivos/RESOLUCIONES_MEDICAMENTOS.PDF). Consultada el 10/03/2021.

8. Consejo de Ministros de Integración Económica (COMIECO). (2014) Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.39:06 Productos Farmacéuticos. Validación de Métodos Analíticos para la Evaluación de la Calidad de los Medicamentos. [On line]. Disponible: [https://www.medicamentos.gov.sv/tmp/Archivos/RESOLUCIONES\\_MEDICAMENTOS](https://www.medicamentos.gov.sv/tmp/Archivos/RESOLUCIONES_MEDICAMENTOS). Consultada el 08/04/2021.
9. Convenio de Inspección Farmacéutica (2007). Recomendaciones sobre: Plan Maestro de Validación, Calificación de Instalación y Operación, Validación de Procesos No Estériles y Validación de Limpieza. [On line]. Disponible: <https://picscheme.org>. Consultada el 08/12/2020.
10. Dirección de Regulación de productos de interés sanitario. Guía de Validación de métodos analíticos. Costa Rica. [On line]. Disponible: <https://>. Consultada el 26/06/2021
11. Direct Industry by Virtual Expo Group. [On line]. Disponible: <https://pdf.directindustry.com> Consultada el 08/04/2021.
12. Echeverría Serrano JE, Martínez Peña AI. (2017). Elaboración de Protocolos de Calificación de Instalación y Operación para mezclador/granulador y secador de lecho fluido para Formas Farmacéuticas Solidas no estériles. Trabajo de Graduación. Facultad de Química y Farmacia. Universidad de El Salvador. El Salvador. [On line]. Disponible: <http://ri.ues.edu.sv>. Consultada el 03/02/2021.
13. EAG Labs. (2021). Ultra-High-Performance Liquid Chromatography (UHPLC). [On line]. Disponible: <https://www.eag.com>. Consultada el 25/04/2021.
14. European Medicines Agency. (2015). Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities. [On line]. Disponible: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-setting-health-based-exposure-limits-use-risk-identification-manufacture-different\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-setting-health-based-exposure-limits-use-risk-identification-manufacture-different_en.pdf). Consultada el 03/02/2021.
15. European Medicines Agency. (2015). International Conference

Harmonisation Guideline Q9 on Quality Risk Management Step 5. [On line]. Disponible: <https://www.ema.europa.eu>. Consultada el 15/03/2021.

16. En Farma. (2021). Validación de Limpieza de Equipos en la Industria Farmacéutica. [On line]. Disponible: <https://enfarma.lat>. Consultada el 12/04/2021.
17. Farmacopea de los Estados Unidos de América Formulario Nacional. USP38-NF33. (2015). Volumen1. Capítulos Generales <1225> Validación de procedimientos Farmacopeicos.
18. Farmacopea de los Estados Unidos de América Formulario Nacional. USP40-NF35. (2017). Volumen1. Capítulos Generales <1225> Validación de procedimientos Farmacopeicos.
19. Food and Drugs Agency. (2014). Guide for to Inspections Validation of Cleaning Process. [On line]. Disponible: <https://www.fda.gov/validation-cleaning-processes-793>. Consultada el 28/01/2021.
20. González López LA. (2015). Validación de un Procedimiento de Limpieza en el Área de Producción de Semisólidos y del Equipo de Emulsificación que trabaja con Betametasona en una industria farmacéutica. Facultad de Ingeniería Escuela de Ingeniería Química. Universidad de San Carlos. Guatemala. [On line]. Disponible: <http://www.repositorio.usac.edu>. Consultada el 05/05/2021.
21. Hidalgo Rodríguez, Al. (2010). Validación del Método de Limpieza de la Envasadora de Polvos Dos Micro después de la producción de Bencilpenicilina Sódica en Betapharma S.A. Tesis de grado. Riobamba, Ecuador, [On line]. Disponible: [www.scribd.com](http://www.scribd.com). Consultada el 25/09/2020.
22. International Conference Harmonisation. Directrices de calidad. (Agosto 2021) [On line]. Disponible: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>. Consulta el 10/08/2021.
23. International Conference Harmonisation. (2005). Validation of analytical procedures: text and methodology Q2. Estados Unidos. [On line]. Disponible:

[https://www.ich.org/Guidelines/Quality/Q2\\_R1.pdf](https://www.ich.org/Guidelines/Quality/Q2_R1.pdf). Consulta el 20/03/2021.

24. International Conference Harmonisation. (2000). Good Manufacturing Practice for Active Pharmaceutical Ingredients Q7. Estados Unidos. [On line]. Disponible: <https://www.ema.europa.eu>. Consultada el 20/12/2020.
25. Jiménez Arias, AC. (2010). Validación del Método de Limpieza de la Encapsuladora Automática Bosh luego de la Producción de Cápsulas de Dicloxacilina en Betapharma S.A. Tesis de grado. Riobamba, Ecuador, [On line]. Disponible: [www.scribd.com](http://www.scribd.com). Consultada el 25/01/2021.
26. Justificación de límites para validación de limpieza en la fabricación de ingredientes activos farmacéuticos. (Mayo 2007). [On line]. Disponible: [www.scribd.com](http://www.scribd.com). Consultada el 13/02/2021.
27. Leucine. (2020). Pautas de validación de limpieza [On line]. Disponible: <https://www.leucinetech.com>. Consultada el 10/03/2021.
28. López Marzo A. M., Pierre Marzo R. A. (2005). Establecimiento del Límite a Aceptable para el Residuo de Limpieza en los Equipos de Producción de la Industria farmacéutica. Habana, Cuba [On line]. Disponible: <http://www.bvs.sld.cu>. Consultada el 25/08/2020.
29. Magda A., Mona A. Ahmed R. (2013). La utilidad de la Validación de la Limpieza por HPLC-UV para la Determinación de Residuos de Tirofiban. Egipto. [On line]. Disponible: <https://www.lnrgdom.org>. Consultada el 02/12/2020.
30. Manufacturing Technology Committee (Agosto 2020). Risk Management Working Group Risk Management Training Guides Risk Ranking and Filtering. [On line]. Disponible en: <https://pqri.org/wp-content/uploads>. Consultada el 24/06/2021
31. Merino Chávez, M.A. (2010). Validación del Método de Limpieza de la Envasadora de Polvos MateerBurt para Fabricación de Amoxicilina en Betapharma S.A. Tesis de Grado. Riobamba Ecuador. [On line]. Disponible: [www.scribd.com](http://www.scribd.com). Consultada el 25/08/2020.

32. Morales Henríquez, ML. (2010). Validación del Procedimiento de Limpieza del Proceso de Manufactura de Caramelos de Laboratorios Elmor, S.A. Tesis de Grado. Sartenejas. Venezuela, [On line]. Disponible: [https://docplayer.es/ Universidad-simon-bolivar](https://docplayer.es/Universidad-simon-bolivar). Consultada el 25/08/2020.
33. Netzsch Group. (2021). Homogenizing mixer kappavita. [On line]. Disponible: <https://www.netzsch-grinding.com>. Consultada el 05/03/2021.
34. Comité Consultivo de Nacional de Normalización de Prevención y Control de Enfermedades. (2015). NOM-059-SSA1-2015. Buenas prácticas de fabricación de medicamentos. México. Disponible en: <http://dof.gob.mx>. Consultada el 05/05/2021.
35. Protocolo de validación de limpieza. [On line]. Disponible: <https://www.scribd.com>. Consultada el 15/03/2021.
36. Quality By Desing. (2020). Importancia y Etapas para la Validación de Limpieza de Equipos de Fabricación. [On line]. Disponible: <https://www.qbd.lat>. Consultada el 07/01/2021.
37. Rezquellah Wafae. (2015) Validación de los Procesos de Limpieza en la Industria Farmacéutica, Mediante la Aplicación del Análisis de Riesgo, Seguridad Toxicológica y UHPL. Tesis Doctoral. Universidad de Barcelona, España. [On line]. Disponible: [www.scribd.com](http://www.scribd.com). Consultada el 25/04/2010.
38. Sanz Sánchez E. Validación de limpieza en la Industria Farmacéutica I y II Validación. Disponible en: [www.farmaindustrial.com](http://www.farmaindustrial.com) Consultada el 25/08/2020.
39. Sean P. (2018). ¿Qué es una línea de producción? [On line]. Disponible: <https://www.seanpedia.com>. Consultada 23/04/2021.
40. Tait Keith. (2012). Industria farmacéutica. Enciclopedia de salud y seguridad en el trabajo. [On line]. Disponible: <https://www.insst.es>. Consultada el 25/04/2021.

41. Validación de la Limpieza de Equipos en la Industria farmacéutica. (2009) [On line]. Disponible: <http://blogsdm.files.wordpress.com>. Consultada el 25/12/2020.
42. Whatishplc (2020). Detectores y tipos de detectores HPLC. [On line]. Disponible: <https://whatishplc.com>. Consultada el 05/05/2021.
43. Whitehead P. ELGA LabWater. (2021). Carbono Orgánico Total (TOC) y su Medición. [On line]. Disponible: <https://elgalabwater.com>. Consultada 23/04/2021.
44. World Health Organization. (2014). Good Manufacturing Practices: Guidelines on Validation Background the Need for Revision, Supplementary Guidelines on Good Manufacturing Practices. [On line]. Disponible: <https://www.who.int>. Consultada el 23/04/2021.
45. World Health Organization. 2019. Good manufacturing practices: guidelines on validation. Appendix 3. Cleaning validation. Geneva. [On line]. Disponible: [https://www.who.int/medicines/areas/qualitysafety/quality\\_assurance/WHO\\_TRS\\_1019\\_An509nex3.pdf?ua=1](https://www.who.int/medicines/areas/qualitysafety/quality_assurance/WHO_TRS_1019_An509nex3.pdf?ua=1). Consultada el 21/02/2021.

**ANEXOS**

ANEXO N°1  
VALIDACIÓN DE PROCESOS DE LIMPIEZA (7/93)  
GUÍA DE INSPECCIONES VALIDACIÓN DE PROCESS DE LIMPIEZA  
FDA<sub>(19)</sub>

FDA<sup>(19)</sup>

## Validación de procesos de limpieza (7/93)

### GUÍA DE INSPECCIONES VALIDACIÓN DE PROCESOS DE LIMPIEZA

Nota: Este documento es material de referencia para investigadores y otro personal de la FDA. El documento no vincula a la FDA y no confiere ningún derecho, privilegio, beneficio o inmunidad a ninguna persona(s).

#### INTRODUCCIÓN

La validación de los procedimientos de limpieza ha generado un debate considerable ya que los documentos de la agencia, incluida la Guía de inspección de productos químicos farmacéuticos a granel y la Guía de inspección de biotecnología, han abordado brevemente este tema. Estos documentos de la Agencia establecen claramente la expectativa de que los procedimientos (procesos) de limpieza sean validados.

Esta guía está diseñada para establecer la consistencia y uniformidad de la inspección al discutir las prácticas que se han considerado aceptables (o inaceptables). Al mismo tiempo, se debe reconocer que para la validación de limpieza, como ocurre con la validación de otros procesos, puede haber más de una forma de validar un proceso. Al final, la prueba de cualquier proceso de validación es si los datos científicos muestran que el sistema funciona consistentemente como se espera y produce un resultado que cumple consistentemente con especificaciones predeterminadas.

Esta guía está destinada a cubrir la limpieza del equipo solo para residuos químicos.

#### ANTECEDENTES

Para que la FDA requiera que el equipo esté limpio antes de su uso no es nada nuevo, las Regulaciones GMP de 1963 (Parte 133.4) establecieron lo siguiente: "El equipo \*\*\* debe mantenerse limpio y ordenado \*\*\*". Una sección muy similar sobre limpieza de equipos (211.67) se incluyó en las regulaciones CGMP de 1978. Por supuesto, el principal motivo para exigir equipos limpios es prevenir la contaminación o adulteración de los productos farmacéuticos. Históricamente, los investigadores de la FDA han buscado insalubridad grave debido a una limpieza y mantenimiento inadecuados del equipo y / o sistemas de control deficiente del polvo. Además, históricamente hablando, la FDA estaba más preocupada por la contaminación de productos farmacéuticos distintos de la penicilina con penicilinas o la contaminación cruzada de productos farmacéuticos con esteroides u hormonas potentes.

Un evento que aumentó la conciencia de la FDA sobre el potencial de contaminación cruzada debido a procedimientos inadecuados fue el retiro en

1988 de un producto farmacéutico terminado, la resina de colestiramina USP. La sustancia química farmacéutica a granel utilizada para producir el producto se había contaminado con niveles bajos de sustancias intermedias y degradantes de la producción de plaguicidas agrícolas. Se cree que la contaminación cruzada en ese caso se debió a la reutilización de los disolventes recuperados. Los disolventes recuperados se habían contaminado debido a la falta de control sobre la reutilización de los bidones de disolvente. Los tambores que se habían utilizado para almacenar disolventes recuperados de un proceso de producción de pesticidas se utilizaron más tarde para almacenar disolventes recuperados utilizados para el proceso de fabricación de resinas. La empresa no tenía los controles adecuados sobre estos bidones de disolvente.

Algunos envíos de este producto farmacéutico a granel contaminado con plaguicidas se suministraron a una segunda instalación en una ubicación diferente para su acabado. Esto resultó en la contaminación de las bolsas utilizadas en los secadores de lecho fluido de esa instalación con contaminación por pesticidas. Esto, a su vez, llevó a la contaminación cruzada de lotes producidos en ese sitio, un sitio donde normalmente no se producían pesticidas. La FDA instituyó una alerta de importación en 1992 sobre un fabricante extranjero de productos farmacéuticos a granel que fabricaba productos esteroides potentes, así como productos no esteroides utilizando equipos comunes. Esta empresa era una instalación farmacéutica a granel de usos múltiples. La FDA consideró que el potencial de contaminación cruzada es significativo y representa un riesgo grave para la salud del público. La empresa había comenzado recientemente un programa de validación de limpieza en el momento de la inspección y la FDA lo consideró inadecuado. Una de las razones por las que se consideró inadecuado fue que la empresa solo buscaba pruebas de la ausencia del compuesto anterior. La firma tenía evidencia, a partir de pruebas de TLC en el agua de enjuague, de la presencia de residuos de subproductos de reacción y degradantes del proceso anterior.

#### REQUERIMIENTOS GENERALES

La FDA espera que las empresas cuenten con procedimientos escritos (SOP) que detallen los procesos de limpieza utilizados para varios equipos. Si las empresas tienen un proceso de limpieza para limpiar entre diferentes lotes del mismo producto y usan un proceso diferente para limpiar entre cambios de producto, esperamos que los procedimientos escritos aborden estos escenarios diferentes. De manera similar, si las empresas tienen un proceso para eliminar los residuos solubles en agua y otro proceso para los residuos no solubles en

agua, el procedimiento escrito debe abordar ambos escenarios y dejar claro cuándo se debe seguir un procedimiento determinado. Las empresas farmacéuticas a granel pueden decidir dedicar ciertos equipos a ciertas etapas del proceso de fabricación de productos químicos que producen residuos de alquitrán o gomitas que son difíciles de eliminar del equipo. Las bolsas de secador de lecho fluido son otro ejemplo de equipo que es difícil de limpiar y que a menudo se dedica a un producto específico. Los residuos del propio proceso de limpieza (detergentes, disolventes, etc.) también deben eliminarse del equipo.

La FDA espera que las empresas cuenten con procedimientos generales escritos sobre cómo se validarán los procesos de limpieza.

La FDA espera que los procedimientos generales de validación aborden quién es responsable de realizar y aprobar el estudio de validación, los criterios de aceptación y cuándo se requerirá la revalidación.

La FDA espera que las empresas preparen por adelantado protocolos de validación por escrito específicos para los estudios que se realizarán en cada sistema de fabricación o pieza de equipo, que deben abordar cuestiones como los procedimientos de muestreo y los métodos analíticos que se utilizarán, incluida la sensibilidad de esos métodos.

La FDA espera que las empresas realicen los estudios de validación de acuerdo con los protocolos y documenten los resultados de los estudios.

La FDA espera un informe de validación final que sea aprobado por la gerencia y que indique si el proceso de limpieza es válido o no. Los datos deben respaldar la conclusión de que los residuos se han reducido a un "nivel aceptable".

#### **EVALUACIÓN DE LA VALIDACIÓN DE LIMPIEZA**

El primer paso es centrarse en el objetivo del proceso de validación, y hemos visto que algunas empresas no han logrado desarrollar dichos objetivos. No es inusual ver a los fabricantes usar extensos programas de muestreo y prueba después del proceso de limpieza sin siquiera evaluar realmente la efectividad de los pasos usados para limpiar el equipo. Es necesario abordar varias preguntas al evaluar el proceso de limpieza. Por ejemplo, ¿En qué momento se limpia un equipo o sistema? ¿Hay que restregarlo a mano? ¿Qué se logra frotando a mano en lugar de solo un lavado con solvente? ¿Qué tan variables son los procesos de limpieza manual de un lote a otro y de un producto a otro? Las respuestas a estas preguntas son obviamente importantes para la inspección y evaluación del proceso de limpieza, ya que se debe determinar la efectividad general del proceso. Las respuestas a estas preguntas también

pueden identificar pasos que pueden eliminarse para tomar medidas más efectivas y resultar en ahorros de recursos para la empresa.

Determine el número de procesos de limpieza para cada equipo. Idealmente, una pieza de equipo o sistema tendrá un proceso de limpieza, sin embargo, esto dependerá de los productos que se produzcan y si la limpieza ocurre entre lotes del mismo producto (como en una campaña grande) o entre lotes de diferentes productos. Cuando el proceso de limpieza se usa solo entre lotes del mismo producto (o lotes diferentes del mismo intermedio en un proceso a granel), la empresa solo necesita cumplir con un criterio de "visiblemente limpio" para el equipo. Tales procesos de limpieza entre lotes no requieren validación.

#### Diseño de equipos

Examinar el diseño del equipo, particularmente en aquellos sistemas grandes que pueden emplear sistemas de limpieza en el lugar (CIP) semiautomáticos o completamente automáticos, ya que representan una preocupación importante. Por ejemplo, se deben utilizar tuberías de tipo sanitario sin válvulas de bola. Cuando se utilizan tales válvulas de bola no higiénicas, como es común en la industria farmacéutica a granel, el proceso de limpieza es más difícil.

Cuando se identifican dichos sistemas, es importante que los operadores que realizan operaciones de limpieza estén al tanto de los problemas y tengan una capacitación especial en la limpieza de estos sistemas y válvulas. Determine si los operadores de limpieza tienen conocimiento de estos sistemas y el nivel de capacitación y experiencia en la limpieza de estos sistemas. También verifique el proceso de limpieza escrito y validado para determinar si estos sistemas se han identificado y validado correctamente.

En sistemas más grandes, como los que emplean tuberías o líneas de transferencia largas, consulte los diagramas de flujo y los diagramas de tuberías para identificar las válvulas y los procedimientos de limpieza escritos. Las tuberías y las válvulas deben estar etiquetadas y ser fácilmente identificables por el operador que realiza la función de limpieza. A veces, válvulas mal identificadas, tanto en las impresiones como físicamente, han llevado a prácticas de limpieza incorrectas.

Compruebe siempre la presencia de un elemento a menudo crítico en la documentación de los procesos de limpieza; identificar y controlar la cantidad de tiempo entre el final del procesamiento y cada paso de limpieza. Esto es especialmente importante para las operaciones de fármacos tópicos, suspensiones y a granel. En tales operaciones, el secado de residuos afectará directamente la eficiencia de un proceso de limpieza.

Independientemente de que se utilicen o no sistemas CIP para la limpieza del equipo de procesamiento, se deben considerar los aspectos microbiológicos de la limpieza del equipo. Esto consiste principalmente en medidas preventivas en lugar de eliminar la contaminación una vez que ha ocurrido. Debe haber alguna evidencia de que la limpieza y el almacenamiento de rutina del equipo no permiten la proliferación microbiana. Por ejemplo, el equipo debe secarse antes del almacenamiento y bajo ninguna circunstancia debe dejarse agua estancada en el equipo después de las operaciones de limpieza.

Después del proceso de limpieza, el equipo puede someterse a procedimientos de esterilización o desinfección cuando dicho equipo se utiliza para procesamiento estéril o para procesamiento no estéril donde los productos pueden favorecer el crecimiento microbiano. Si bien dichos procedimientos de esterilización o desinfección están más allá del alcance de esta guía, es importante tener en cuenta que el control de la carga biológica mediante la limpieza y el almacenamiento adecuados del equipo es importante para garantizar que los procedimientos de esterilización o desinfección posteriores logren la garantía necesaria de esterilidad. Esto también es particularmente importante desde el punto de vista del control de pirógenos en el procesamiento estéril, ya que los procesos de esterilización de equipos pueden no ser adecuados para lograr una inactivación o eliminación significativa de pirógenos.

#### Proceso de limpieza escrito

##### Procedimiento y documentación

Examine el detalle y la especificidad del procedimiento para el proceso (de limpieza) que se está validando y la cantidad de documentación requerida. Hemos visto POE generales, mientras que otros utilizan un sistema de registro por lotes o de hoja de registro que requiere algún tipo de documentación específica para realizar cada paso. Dependiendo de la complejidad del sistema y del proceso de limpieza y de la capacidad y capacitación de los operadores, la cantidad de documentación necesaria para ejecutar varios pasos o procedimientos de limpieza variará.

Cuando se requieren procedimientos de limpieza más complejos, es importante documentar los pasos de limpieza críticos (por ejemplo, ciertos procesos de síntesis de fármacos a granel). En este sentido, documentación específica sobre el propio equipo que incluye información sobre quién lo limpió y cuándo es valiosa. Sin embargo, para operaciones de limpieza relativamente simples, la mera documentación de que se realizó el proceso de limpieza general puede ser suficiente.

Otros factores como el historial de limpieza, los niveles de residuos encontrados después de la limpieza y la variabilidad de los resultados de las pruebas también pueden determinar la cantidad de documentación requerida. Por ejemplo, cuando se detectan niveles variables de residuos después de la limpieza, particularmente para un proceso que se cree que es aceptable, se debe establecer la efectividad del proceso y el desempeño del operador. Deben realizarse evaluaciones apropiadas y cuando se considere que el desempeño del operador es un problema, es posible que se requiera documentación (orientación) y capacitación más extensas.

#### Métodos analíticos

Determine la especificidad y sensibilidad del método analítico utilizado para detectar residuos o contaminantes. Con los avances en la tecnología analítica, los residuos de los procesos de fabricación y limpieza se pueden detectar en niveles muy bajos. Si no se detectan niveles de contaminación o residuales, no significa que no haya ningún contaminante residual presente después de la limpieza. Solo significa que los niveles de contaminante mayores que la sensibilidad o el límite de detección del método analítico no están presentes en la muestra. La empresa debe cuestionar el método analítico en combinación con el método o métodos de muestreo utilizados para demostrar que los contaminantes se pueden recuperar de la superficie del equipo y a qué nivel, es decir, 50% de recuperación, 90%, etc. Esto es necesario antes de que se puedan sacar conclusiones. Realizarse basándose en los resultados de la muestra.

#### Muestreo

Hay dos tipos generales de muestreo que se han considerado aceptables. El más deseable es el método directo de muestreo de la superficie del equipo. Otro método es el uso de soluciones de enjuague.

Muestreo directo de superficie: determine el tipo de material de muestreo utilizado y su impacto en los datos de la prueba, ya que el material de muestreo puede interferir con la prueba. Por ejemplo, se ha descubierto que el adhesivo utilizado en los hisopos interfiere con el análisis de las muestras. Por lo tanto, al comienzo del programa de validación, es importante asegurarse de que el medio de muestreo y el solvente (usado para la extracción del medio) sean satisfactorios y puedan usarse fácilmente.

Las ventajas del muestreo directo son que se pueden evaluar las áreas más difíciles de limpiar y que son razonablemente accesibles, lo que lleva a establecer un nivel de contaminación o residuo por área de superficie

determinada. Además, los residuos que se "secan" o son insolubles se pueden muestrear mediante eliminación física.

Muestras de enjuague: dos ventajas de usar muestras de enjuague son que se puede muestrear un área de superficie más grande y se pueden muestrear y evaluar sistemas inaccesibles o aquellos que no se pueden desmontar rutinariamente.

Una desventaja de las muestras de enjuague es que el residuo o el contaminante pueden no ser solubles o pueden estar ocluidos físicamente en el equipo. Una analogía que se puede utilizar es la "olla sucia". En la evaluación de la limpieza de una olla sucia, particularmente con residuos secos, uno no mira el agua de enjuague para ver que está limpia; uno mira la olla.

Verifique que se haya realizado una medición directa del residuo o contaminante para el agua de enjuague cuando se utiliza para validar el proceso de limpieza. Por ejemplo, no es aceptable simplemente probar el agua de enjuague para determinar la calidad del agua (cumple con las pruebas del compendio) en lugar de probarla para detectar posibles contaminantes.

#### Control de producción de rutina en proceso

Monitoreo: las pruebas indirectas, como las pruebas de conductividad, pueden ser de algún valor para el monitoreo de rutina una vez que se ha validado un proceso de limpieza. Esto sería particularmente cierto para el fabricante de sustancias farmacéuticas a granel, donde los reactores y las centrifugadoras y las tuberías entre equipos tan grandes solo se pueden muestrear utilizando muestras de solución de enjuague. Se debe haber demostrado que cualquier método de prueba indirecto se correlaciona con la condición del equipo. Durante la validación, la empresa debe documentar que la prueba del equipo sin limpiar da un resultado no aceptable para la prueba indirecta.

#### **ESTABLECIMIENTO DE LÍMITES**

La FDA no tiene la intención de establecer especificaciones de aceptación o métodos para determinar si un proceso de limpieza está validado. No es práctico que la FDA lo haga debido a la amplia variación en los equipos y productos utilizados en las industrias de formas farmacéuticas a granel y terminadas. El fundamento de la empresa para los límites de residuos establecidos debe ser lógico basado en el conocimiento del fabricante de los materiales involucrados y ser práctico, alcanzable y verificable. Es importante definir la sensibilidad de los métodos analíticos para establecer límites razonables. Algunos límites que han sido mencionados por representantes de la industria en la literatura o en presentaciones incluyen niveles de detección

analítica como 10 PPM, niveles de actividad biológica como 1/1000 de la dosis terapéutica normal y niveles organolépticos como ningún residuo visible.

Verifique la forma en que se establecen los límites. A diferencia de los productos farmacéuticos terminados, en los que se conoce la identidad química de los residuos (es decir, de activos, inactivos, detergentes), los procesos a granel pueden tener reactantes parciales y subproductos no deseados que quizás nunca hayan sido identificados químicamente. Al establecer límites residuales, puede que no sea adecuado centrarse únicamente en el reactivo principal, ya que otras variaciones químicas pueden ser más difíciles de eliminar. Hay circunstancias en las que puede ser necesario realizar un cribado con TLC, además de los análisis químicos. En un proceso a granel, particularmente para productos químicos muy potentes como algunos esteroides, se debe considerar la cuestión de los subproductos si el equipo no está dedicado. El objetivo de la inspección es asegurar que la base de cualquier límite sea científicamente justificable.

## OTROS ASUNTOS

### Producto placebo

Para evaluar y validar los procesos de limpieza, algunos fabricantes han procesado un lote de placebo en el equipo esencialmente bajo los mismos parámetros operativos utilizados para procesar el producto. A continuación, se analiza una muestra del lote de placebo en busca de contaminación residual. Sin embargo, hemos documentado varios problemas importantes que deben abordarse cuando se utiliza un producto placebo para validar los procesos de limpieza.

No se puede asegurar que el contaminante se distribuya uniformemente por todo el sistema. Por ejemplo, si la válvula de descarga o el conducto de una licuadora están contaminados, el contaminante probablemente no se dispersará uniformemente en el placebo; Lo más probable es que se concentre en la porción de descarga inicial del lote. Además, si el contaminante o residuo tiene un tamaño de partícula mayor, es posible que no se disperse uniformemente en el placebo.

Algunas empresas han supuesto que un contaminante residual se desgastaría uniformemente de la superficie del equipo; esta también es una conclusión inválida. Finalmente, el poder analítico puede reducirse en gran medida mediante la dilución del contaminante. Debido a estos problemas, se deben usar muestras de enjuague y / o hisopos junto con el método placebo.

### Detergente

Si se usa un detergente o jabón para limpiar, determine y considere la dificultad que puede surgir al intentar realizar una prueba de residuos. Un problema común asociado con el uso de detergentes es su composición. Muchos proveedores de detergentes no proporcionan una composición específica, lo que dificulta que el usuario evalúe los residuos. Al igual que con los residuos de productos, es importante y se espera que el fabricante evalúe la eficacia del proceso de limpieza para la eliminación de residuos. Sin embargo, a diferencia de los residuos de productos, se espera que no queden niveles de detergente (o para los métodos de prueba analíticos ultrasensibles, muy bajos) después de la limpieza. Los detergentes no forman parte del proceso de fabricación y solo se agregan para facilitar la limpieza durante el proceso de limpieza. Por lo tanto, deberían ser fácilmente extraíbles. De lo contrario, se debe seleccionar un detergente diferente.

#### Prueba hasta que esté limpio

Examine y evalúe el nivel de prueba y los resultados de la nueva prueba, ya que probar hasta que esté limpio es un concepto utilizado por algunos fabricantes. Ellos prueban, remuestran y vuelven a probar equipos o sistemas hasta que se alcanza un nivel de residuos "aceptable". Para el sistema o equipo con un proceso de limpieza validado, esta práctica de remuestreo no debe utilizarse y es aceptable solo en casos excepcionales. La repetición de pruebas y el remuestreo constantes pueden mostrar que el proceso de limpieza no está validado, ya que estas nuevas pruebas documentan la presencia de residuos y contaminantes inaceptables de un proceso de limpieza ineficaz.

ANEXO N° 2  
GUÍA DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA  
INGREDIENTES ACTIVOS FARMACÉUTICOS. Q7A  
ICH<sub>(23)</sub>

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL  
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

GOOD MANUFACTURING PRACTICE GUIDE FOR  
ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS

Q7

Current *Step 4* version  
dated 10 November 2000

*This Guideline has been developed by the appropriate ICH Expert Working Group and has been subject to consultation by the regulatory parties, in accordance with the ICH Process. At Step 4 of the Process the final draft is recommended for adoption to the regulatory bodies of the European Union, Japan and USA.*

---

Q7  
Document History

First Codification	History	Date	New Codification November 2005
Q7A	Approval by the Steering Committee under <i>Step 2</i> and release for public consultation.	19 July 2000	Q7

Current *Step 4* version

Q7A	Approval by the Steering Committee under <i>Step 4</i> and recommendation for adoption to the three ICH regulatory bodies.	10 November 2000	Q7
-----	--	------------------------	----

### **12.7 Cleaning Validation**

- 12.70 Cleaning procedures should normally be validated. In general, cleaning validation should be directed to situations or process steps where contamination or carryover of materials poses the greatest risk to API quality. For example, in early production it may be unnecessary to validate equipment cleaning procedures where residues are removed by subsequent purification steps.
- 12.71 Validation of cleaning procedures should reflect actual equipment usage patterns. If various APIs or intermediates are manufactured in the same equipment and the equipment is cleaned by the same process, a representative intermediate or API can be selected for cleaning validation. This selection should be based on the solubility and difficulty of cleaning and the calculation of residue limits based on potency, toxicity, and stability.
- 12.72 The cleaning validation protocol should describe the equipment to be cleaned, procedures, materials, acceptable cleaning levels, parameters to be monitored and controlled, and analytical methods. The protocol should also indicate the type of samples to be obtained and how they are collected and labelled.
- 12.73 Sampling should include swabbing, rinsing, or alternative methods (e.g., direct extraction), as appropriate, to detect both insoluble and soluble residues. The sampling methods used should be capable of quantitatively measuring levels of residues remaining on the equipment surfaces after cleaning. Swab sampling may be impractical when product contact surfaces are not easily accessible due to equipment design and/or process limitations (e.g., inner surfaces of hoses, transfer pipes, reactor tanks with small ports or handling toxic materials, and small intricate equipment such as micronizers and microfluidizers).
- 12.74 Validated analytical methods having sensitivity to detect residues or contaminants should be used. The detection limit for each analytical method should be sufficiently sensitive to detect the established acceptable level of the residue or contaminant. The method's attainable recovery level should be established. Residue limits should be practical, achievable, verifiable and based on the most deleterious residue. Limits can be established based on the minimum known pharmacological, toxicological, or physiological activity of the API or its most deleterious component.
- 12.75 Equipment cleaning/sanitization studies should address microbiological and endotoxin contamination for those processes where there is a need to reduce total microbiological count or endotoxins in the API, or other processes where such contamination could be of concern (e.g., non-sterile APIs used to manufacture sterile products).
- 12.76 Cleaning procedures should be monitored at appropriate intervals after validation to ensure that these procedures are effective when used during routine production. Equipment cleanliness can be monitored by analytical testing and visual examination, where feasible. Visual inspection can allow detection of gross contamination concentrated in small areas that could otherwise go undetected by sampling and/or analysis.

### **12.8 Validation of Analytical Methods**

- 12.80 Analytical methods should be validated unless the method employed is included in the relevant pharmacopoeia or other recognised standard reference. The suitability of all testing methods used should nonetheless be verified under actual conditions of use and documented.

ANEXO N° 3  
BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN: DIRECTRICES SOBRE  
VALIDACIÓN. APÉNDICE 3 VALIDACIÓN DE LIMPIEZA  
OMS<sup>(45)</sup>

# Annex 3

## Good manufacturing practices: guidelines on validation

### Background

The need for revision of the published World Health Organization (WHO) *Supplementary guidelines on good manufacturing practices: validation* (1) was identified by the Prequalification of Medicines Programme and a first draft document was circulated for comment in early 2013. The focus, at that time, was revision of the appendix on *Non-sterile process validation* (Appendix 7) (2), which had been revised and was adopted by the ECSP at its Forty-ninth meeting in October 2014 (3).

The overarching text presented in this annex constitutes the general principles of the new guidance on validation.

The following appendices included in this annex address specific aspects of validation and are intended to complement the general text on validation:

- Appendix 1. Validation of heating, ventilation and air-conditioning systems (as cross-reference to TRS 1010, Annex 8 (4))
- Appendix 2. Validation of water systems for pharmaceutical use (as published in TRS 937, Annex 4, 2006 and as cross-reference to TRS 970, Annex 2, 2012 (5))
- Appendix 3. Cleaning validation (as published in TRS and TRS 937, Annex 4, 2006 and as cross-reference to TRS 970, Annex 2, 2012 (5))
- Appendix 4. Analytical procedure validation (adopted, subject to a review of the comments received by a subgroup of the Expert Committee)
- Appendix 5. Validation of computerized systems (adopted, subject to the changes discussed by the Expert Committee)
- Appendix 6. Guidelines on qualification (adopted, subject to a review of the comments received by a subgroup of the Expert Committee)
- Appendix 7. Non-sterile process validation (as published in TRS 992, Annex 3, 2015 (3)).

# Appendix 3

## Cleaning validation

The text of this appendix was previously published as:

- Appendix 3: Cleaning validation. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, fortieth report. Geneva: World Health Organization; 2006: Annex 4 (WHO Technical Report Series, No. 937; [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/SupplementaryGMPValidationTRS937Annex4.pdf?ua=1](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/SupplementaryGMPValidationTRS937Annex4.pdf?ua=1)).

1. Principle	138
2. Scope	138
3. General	139
4. Cleaning validation protocols and reports	139
5. Personnel	142
6. Equipment	142
7. Detergents	142
8. Microbiology	143
9. Sampling	143
10. Analytical methods	145
11. Establishing acceptable limits	146

## 1. Principle

- 1.1 The objectives of good manufacturing practices (GMP) include the prevention of possible contamination and cross-contamination of pharmaceutical starting materials and products.
- 1.2 Pharmaceutical products can be contaminated by a variety of substances such as contaminants associated with microbes, previous products (both active pharmaceutical ingredients [APIs] and excipient residues), residues of cleaning agents, airborne materials, such as dust and particulate matter, lubricants and ancillary material, such as disinfectants, and decomposition residues from:
  - product residue breakdown occasioned by, for example, the use of strong acids and alkalis during the cleaning process;
  - breakdown products of the detergents, acids and alkalis that may be used as part of the cleaning process.
- 1.3 Adequate cleaning procedures play an important role in preventing contamination and cross-contamination. Validation of cleaning methods provides documented evidence that an approved cleaning procedure will provide clean equipment, suitable for its intended use.
- 1.4 The objective of cleaning validation is to prove that the equipment is consistently cleaned of product, detergent and microbial residues to an acceptable level, to prevent possible contamination and cross-contamination.
- 1.5 Cleaning validation is not necessarily required for non-critical cleaning such as that which takes place between batches of the same product (or different lots of the same intermediate in a bulk process), or of floors, walls, the outside of vessels, and following some intermediate steps.
- 1.6 Cleaning validation should be considered important in multiproduct facilities and should be performed, among others, for equipment, sanitization procedures and garment laundering.

## 2. Scope

- 2.1 These guidelines describe the general aspects of cleaning validation, excluding specialized cleaning or inactivation that may be required, for example, for removal of viral or mycoplasmal contaminants in the biological manufacturing industry.

- 2.2 Normally, cleaning validation would be applicable for critical cleaning such as cleaning between manufacturing of one product and another, of surfaces that come into contact with products, drug products and APIs.

### 3. General

- 3.1 There should be written standard operating procedures (SOPs) detailing the cleaning process for equipment and apparatus. The cleaning procedures should be validated.
- 3.2 The manufacturer should have a cleaning policy and an appropriate procedure for cleaning validation, covering:
- surfaces that come into contact with the product;
  - cleaning after product changeover (when one pharmaceutical formulation is being changed for another, completely different, formulation);
  - between batches in campaigns (when the same formula is being manufactured over a period of time, and on different days);
  - bracketing products for cleaning validation. (This often arises where products contain substances with similar properties [such as solubility] or the same substance in different strengths. An acceptable strategy is to first manufacture the more dilute form [not necessarily the lowest dose] and then the most concentrated form. There are sometimes “families” of products which differ slightly as to actives or excipients.);
  - periodic evaluation and revalidation of the number of batches manufactured between cleaning validations.
- 3.3. At least three consecutive applications of the cleaning procedure should be performed and shown to be successful, to prove that the method is validated.

## 4. Cleaning validation protocols and reports

### Cleaning validation protocols

- 4.1 Cleaning validation should be described in cleaning validation protocols, which should be formally approved, for example, by the quality control or quality assurance unit.
- 4.2 In preparing the cleaning validation protocol, the following should be considered:

- disassembly of the system;
- precleaning;
- the cleaning agent, concentration, solution volume, water quality;
- the time and temperature;
- the flow rate, pressure and rinsing;
- the complexity and design of the equipment;
- training of operators;
- the size of the system.

4.3 The cleaning validation protocol should include:

- the objectives of the validation process;
- the people responsible for performing and approving the validation study;
- the description of the equipment to be used, including a list of the equipment, make, model, serial number or other unique code;
- the interval between the end of production and the commencement of the cleaning procedure (the interval may be part of the validation challenge study itself) – the maximum period that equipment may be left dirty before being cleaned, as well as the establishment of the time that should elapse after cleaning and before use;
- the levels of microorganisms (bioburden);
- the cleaning procedures (documented in an existing SOP, including definition of any automated process) to be used for each product, each manufacturing system or each piece of equipment;
- all the equipment used for routine monitoring, for example, conductivity meters, pH meters and total organic carbon analysers;
- the number of cleaning cycles to be performed consecutively;
- the sampling procedures to be used (direct sampling, rinse sampling, in-process monitoring and sampling locations) and the rationale for their use;
- the data on recovery studies (efficiency of the recovery of the sampling technique should be established);
- the analytical methods (specificity and sensitivity), including the limit of detection and the limit of quantification;
- the acceptance criteria (with rationale for setting the specific limits) including a margin for error and for sampling efficiency;

- Documentation of the choice of cleaning agent and approval by the quality unit, which should be scientifically justified on the basis of, for example:
    - the solubility of the materials to be removed;
    - the design and construction of the equipment and surface materials to be cleaned;
    - the safety of the cleaning agent;
    - the ease of removal and detection;
    - the product attributes;
    - the minimum temperature and volume of cleaning agent and rinse solution;
    - the manufacturer's recommendations;
  - revalidation requirements.
- 4.4 Cleaning procedures for products and processes that are very similar do not need to be individually validated. A validation study of the “worst case” may be considered acceptable. There should be a justified validation programme for this approach, referred to as “bracketing”, addressing critical issues relating to the selected product, equipment or process.
- 4.5 Where “bracketing” of products is done, consideration should be given to the type of products and equipment.
- 4.6 Bracketing by product should be done only when the products concerned are similar in nature or property and will be processed using the same equipment. Identical cleaning procedures should then be used for these products.
- 4.7 When a representative product is chosen, this should be the one that is most difficult to clean.
- 4.8 Bracketing by equipment should be done only when it is similar equipment, or the same equipment in different sizes (e.g. 300 L, 500 L and 1000 L tanks). An alternative approach may be to validate the smallest and the largest sizes separately.

### **Cleaning validation reports**

- 4.9 The relevant cleaning records (signed by the operator, checked by production and reviewed by quality assurance) and source data (original results) should be kept. The results of the cleaning validation should be presented in cleaning validation reports stating the outcome and conclusion.

## 5. Personnel

- 5.1 Personnel or operators who perform cleaning routinely should be trained and effectively supervised.

## 6. Equipment

- 6.1 Normally, only procedures for the cleaning of surfaces of the equipment that come into contact with the product need to be validated. Consideration should be given to “non-contact” parts of the equipment into which product or any process material may migrate. Critical areas should be identified (independently from the method of cleaning), particularly in large systems employing semi-automatic or fully automatic clean-in-place systems.
- 6.2 Dedicated equipment should be used for products that are difficult to clean, equipment that is difficult to clean, or products with a high safety risk where it is not possible to achieve the required cleaning acceptance limits using a validated cleaning procedure.
- 6.3 Ideally, there should be one process for cleaning a piece of equipment or system. This will depend on the products being manufactured, whether the cleaning occurs between batches of the same product (as in a large campaign), or whether the cleaning occurs between batches of different products.
- 6.4 The design of equipment may influence the effectiveness of the cleaning process. Consideration should therefore be given to the design of the equipment when preparing the cleaning validation protocol, for example, V-blenders, transfer pumps or filling lines.

## 7. Detergents

- 7.1 Detergents should facilitate the cleaning process and be easily removable. Detergents that have persistent residues, such as cationic detergents, which adhere very strongly to glass and are difficult to remove, should be avoided where possible.
- 7.2 The composition of the detergent should be known to the manufacturer and its removal during rinsing demonstrated.
- 7.3 Acceptable limits for detergent residues after cleaning should be defined. The possibility of detergent breakdown should also be considered when validating cleaning procedures.

- 7.4 Detergents should be released by quality control and, where possible, should meet local food standards or regulations.

## 8. Microbiology

- 8.1 The need to include measures to prevent microbial growth and remove contamination where it has occurred should be considered.
- 8.2 There should be documented evidence to indicate that routine cleaning and storage of equipment does not allow microbial proliferation.
- 8.3 The period and conditions for storage of unclean equipment before cleaning, and the time between cleaning and equipment reuse, should form part of the validation of cleaning procedures.
- 8.4 Equipment should be stored in a dry condition after cleaning. Stagnant water should not be allowed to remain in equipment after cleaning.
- 8.5 Control of the bioburden through adequate cleaning and appropriate storage of equipment is important to ensure that subsequent sterilization or sanitization procedures achieve the necessary assurance of sterility, and the control of pyrogens in sterile processing. Equipment sterilization processes may not be adequate to achieve significant inactivation or removal of pyrogens.

## 9. Sampling

### General

- 9.1 Equipment should normally be cleaned as soon as possible after use. This may be especially important for operations with topical products, suspensions and bulk drug, or where the drying of residues will directly affect the efficiency of a cleaning procedure.
- 9.2 Two methods of sampling are considered to be acceptable. These are direct surface sampling and rinse samples. A combination of the two methods is generally the most desirable.
- 9.3 The practice of resampling should not be used before or during cleaning and operations and is acceptable only in rare cases. Constant retesting and resampling can show that the cleaning process is not validated, because these retests actually document the presence of unacceptable residue and contaminants resulting from an ineffective cleaning process.

### Direct surface sampling (direct method)

*Note:* This method of sampling is the most commonly used and involves taking an inert material (e.g. cotton wool) on the end of a probe (referred to as a “swab”) and rubbing it methodically across a surface. The type of sampling material used and its potential impact on the test data is important, as the sampling material may interfere with the test (e.g. the adhesive used in swabs has been found to interfere with the analysis of samples).

- 9.4 Factors that should be considered include the supplier of the swab, area swabbed, number of swabs used, whether they are wet or dry swabs, swab handling and swabbing technique.
- 9.5 The location from which the sample is taken should take into consideration the composition of the equipment (e.g. glass or steel) and the location (e.g. blades, tank walls or fittings). Worst-case locations should be considered. The protocol should identify the sampling locations.
- 9.6 Critical areas, that is, those that are hardest to clean, should be identified, particularly in large systems that employ semi-automatic or fully automatic clean-in-place systems.
- 9.7 The sampling medium and solvent used should be appropriate to the task.

### Rinse samples (indirect method)

*Note:* This method allows sampling of a large surface, of areas that are inaccessible or that cannot be routinely disassembled, and provides an overall picture. Rinse samples may give sufficient evidence of adequate cleaning where accessibility of equipment parts can preclude direct surface sampling, and may be useful for checking for residues of cleaning agents, for example, detergents.

- 9.8 Rinse samples should be used in combination with other sampling methods, such as surface sampling.
- 9.9 There should be evidence that samples are accurately recovered. For example, a recovery of >80% is considered good, >50% reasonable and <50% questionable.

### Batch placebo method

*Note:* This method relies on the manufacture of a placebo batch, which is then checked for carry-over of the previous product. It is an expensive and laborious process. It is difficult to provide assurance that the contaminants will be

dislodged from the equipment surface uniformly. Additionally, if the particles of the contaminant or residue are large enough, they may not be uniformly dispersed in the placebo batch.

- 9.10 The batch placebo method should be used in conjunction with rinse and/or surface sampling method(s).
- 9.11 Samples should be taken throughout the process of manufacture. Traces of the preceding products should be sought in these samples. (Note that the sensitivity of the assay may be greatly reduced by dilution of the contaminant.)

## 10. Analytical methods

- 10.1 The analytical methods should be validated before the cleaning validation is performed.
- 10.2 The methods chosen should detect residuals or contaminants specific for the substance(s) being assayed, at an appropriate level of cleanliness (sensitivity).
- 10.3 Validation of the analytical method should include as appropriate:
- precision, linearity and selectivity (the latter if specific analytes are targeted);
  - limit of detection;
  - limit of quantitation;
  - recovery, by spiking with the analyte;
  - reproducibility.
- 10.4 The detection limit for each analytical method should be sufficiently sensitive to detect the established acceptable level of the residue or contaminants.
- 10.5 Suitable methods that are sensitive and specific should be used where possible and may include chromatographic methods (e.g. high pressure liquid chromatography; gas chromatography; and high pressure thin-layer chromatography). Other methods may include (alone or in combination) measurement of total organic carbon, pH, or conductivity; ultraviolet spectroscopy; and enzyme-linked immunosorbent assay.

## 11. Establishing acceptable limits

*Note:* uniform distribution of contaminants is not guaranteed.

- 11.1 The acceptance criteria established for contaminant levels in the sample should be practical, achievable and verifiable. The rationale for the residue limits established should be logical, and based on the knowledge of the materials involved.
- 11.2 Each situation should be assessed individually. The manner in which limits are established should be carefully considered. In establishing residual limits, it may not be adequate to focus only on the principal reactant, because other chemical variations may be more difficult to remove.
- 11.3 Where necessary, screening using thin-layer chromatography should be performed in addition to chemical analyses.
- 11.4 There should be no residue from the previous product, from reaction by-products and degradants, or from the cleaning process itself (e.g. detergents or solvents).
- 11.5 The limit-setting approach can:
  - be product-specific;
  - group products into families and choose a worst-case product;
  - group products into groups according to risk, for example, very soluble products, products with similar potency, highly toxic, or difficult-to-detect products;
  - use different safety factors for different dosage forms, based on physiological response (this method is essential for potent materials).
- 11.6 Limits may be expressed as a concentration in a subsequent product (parts per million – ppm), limit per surface area ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ), or in rinse water as ppm.
- 11.7 The sensitivity of the analytical methods should be defined, to enable reasonable limits to be set.
- 11.8 The rationale for selecting limits for carry-over of product residues should meet defined criteria.
- 11.9 The three most commonly used criteria are:
  - visually clean: no residue should be visible on equipment after cleaning. Spiking studies should determine the concentration at

which most active ingredients are visible. This criterion may not be suitable for high-potency, low-dosage drugs;

- no more than 10 ppm of one product will appear in another product (basis for heavy metals in starting materials);
- no more than 0.1% of the normal therapeutic dose of one product will appear in the maximum daily dose of a subsequent product.

11.10 The most stringent of three options should be used.

11.11 Certain allergenic ingredients (e.g. penicillins and cephalosporins) and highly potent material (e.g. anovulent steroids, potent steroids and cytotoxics) should be undetectable by the best available analytical methods. (In practice, this may mean that dedicated manufacturing facilities should be used for the manufacture and processing of such products.)

ANEXO N° 4  
GUÍA SOBRE EL ESTABLECIMIENTO DE LÍMITES DE  
EXPOSICIÓN BASADOS EN LA SALUD, USADOS EN LA  
IDENTIFICACIÓN DE RIESGOS EN LA FABRICACIÓN DE  
DIFERENTES MEDICAMENTOS EN INSTALACIONES COMPARTIDAS  
EMA<sup>(14)</sup>



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 November 2014  
EMA/CHMP/ CVMP/ SWP/169430/2012  
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)  
Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP)

## Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities

Draft Agreed by Safety Working Party	December 2012
Adoption by CVMP for release for consultation	November 2012
Adoption by CHMP for release for consultation	13 December 2012
End of consultation (deadline for comments)	30 June 2013
Adoption by CVMP	11 September 2014
Adopted by Safety Working Party	October 2014
Adoption by CHMP	20 November 2014
Date for coming into effect	01 June 2015

<b>Keywords</b>	<b><i>Shared facilities, risk identification, exposure limits, toxicological data, residual active substances, PDE.</i></b>
-----------------	---



# Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities

## Table of contents

Executive summary.....	3
1. Introduction (background).....	3
2. Scope .....	3
3. Legal basis .....	4
4. Determination of health based exposure limits .....	4
4.1 Calculation of a Permitted Daily Exposure (PDE) .....	4
4.2 Use of clinical data .....	6
4.3 Extrapolation to other routes of administration .....	6
5. Specific considerations.....	7
6. Reporting of the PDE determination strategy.....	9
7. Implementation .....	9
8. Definitions.....	9
References:.....	10
Annex.....	11

## Executive summary

When different medicinal products are produced in shared facilities, the potential for cross-contamination is a concern. Medicinal products provide a benefit to the intended patient or target animal; however as a cross contaminant, they provide no benefit to the patient or target animal and may even pose a risk. Hence, the presence of such contaminants should be managed according to the risk posed which in turn are related to levels that can be considered safe for all populations. To this end, health based limits through the derivation of a safe threshold value should be employed to identify the risks posed. The derivation of such a threshold value (e.g. permitted daily exposure (PDE) or threshold of toxicological concern (TTC)) should be the result of a structured scientific evaluation of all available pharmacological and toxicological data including both non-clinical and clinical data. Deviation from the main approach highlighted in this guideline to derive such safe threshold levels could be accepted if adequately justified.

### 1. Introduction (background)

During the manufacture of medicinal products accidental cross-contamination can result from the uncontrolled release of dust, gases, vapours, aerosols, genetic material or organisms from active substances, other starting materials, and other products being processed concurrently, as well as from residues on equipment, and from operators' clothing. Due to the perceived risk, certain classes of medicinal product have previously been required to be manufactured in dedicated or segregated self-contained facilities including, "certain antibiotics, certain hormones, certain cytotoxics and certain highly active drugs". Until now no official guidance is available in order to assist manufacturers to differentiate between individual products within these specified classes. Chapters 3 and 5 of the GMP guideline have been revised to promote a science and risk-based approach and refer to a "toxicological evaluation" for establishing threshold values for risk identification.

Cleaning is a risk reducing measure and carry-over limits for cleaning validation studies are widely used in the pharmaceutical industry. A variety of approaches are taken in order to establish these limits and often do not take account of the available pharmacological and toxicological data. Hence, a more scientific case by case approach is warranted for risk identification and to support risk reduction measures for all classes of pharmaceutical substances.

The objective of this guideline is to recommend an approach to review and evaluate pharmacological and toxicological data of individual active substances and thus enable determination of threshold levels as referred to in the GMP guideline. These levels can be used as a risk identification tool and can also be used to justify carry over limits used in cleaning validation. While Active Pharmaceutical Ingredients (APIs) are not discussed in Chapters 3 and 5 of the GMP guideline, the general principles outlined in this guideline to derive a threshold value for risk identification could be applied where required.

Deviation from the main approach highlighted in this guideline to derive safe threshold levels could be accepted if adequately justified.

### 2. Scope

The scope of the present guideline is to ensure the safety of human patients and target animals exposed to residual active substances via medicinal products as well as consumers potentially exposed to residual active substances present in food of animal origin as a result of treatment of food producing animals with veterinary medicinal products in which residual active substances are present.

In doing so, this document aims to recommend an approach for deriving a scientifically based threshold value for individual active substances to be applied for risk identification. The guideline outlines how the data on which the threshold value is derived should be presented in order to achieve a clear and harmonious approach across pharmaceutical industry.

### 3. Legal basis

This guideline should be read in conjunction with:

EudraLex - Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines, Chapter 3 and 5.

Note for Guidance on Impurities: Residual Solvents (CPMP/ICH/283/95 in conjunction with CPMP/ICH/1507/02, CPMP/ICH/1940/00 corr, CPMP/QWP/450/03, EMEA/CVMP/511/03 and CPMP/QWP/8567/99).

VICH GL18(R): Impurities: Residual solvents in new veterinary medicinal products, active substances and excipients (EMA/CVMP/VICH/502/99-Rev.1).

Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities (EMA/CHMP/QWP/251344/2006 and CPMP/SWP/5199/02).

### 4. Determination of health based exposure limits

#### 4.1 Calculation of a Permitted Daily Exposure (PDE)

The procedure proposed in this document for determination of health based exposure limits for a residual active substance is based on the method for establishing the so-called Permitted Daily Exposure (PDE) as described in Appendix 3 of ICH Q3C (R4) "Impurities: Guideline for Residual Solvents" and Appendix 3 of VICH GL 18 on "residual solvents in new veterinary medicinal products, active substances and excipients (Revision)". The PDE represents a substance-specific dose that is unlikely to cause an adverse effect if an individual is exposed at or below this dose every day for a lifetime.

Determination of a PDE involves (i) hazard identification by reviewing all relevant data, (ii) identification of "critical effects", (iii) determination of the no-observed-adverse-effect level (NOAEL) of the findings that are considered to be critical effects, and (iv) use of several adjustment factors to account for various uncertainties. Appendices 3 of the ICH Q3C and VICH GL 18 guidelines present the following equation for the derivation of the PDE:

$$PDE = \frac{NOAEL \times \text{Weight Adjustment}}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5}$$

In relation to the establishment of health based exposure limits that can be accepted in veterinary medicinal products, it would in principle, be possible to use the PDE approach to establish different limits for different target species. However, this would be highly impractical. Consequently, it is considered pragmatic that PDEs should be derived assuming human exposure. The level of contamination that can be accepted is then calculated from the human PDE, even when the product that will be contaminated is a veterinary medicinal product. This is considered to represent a pragmatic approach and is in line with the approach taken in VICH GL 18, in which human PDEs are used to calculate residual solvent limits applied for veterinary medicinal products.

The derivation of limits will need to take account of the dose to be administered, which will be influenced by the body weight of the species to be treated. In order to facilitate this, the PDE should be calculated on a mg/kg bw basis (i.e. using a weight adjustment figure of 1) rather than on a per person basis.<sup>1</sup>

When the product that may become contaminated with a residual active substance is a veterinary medicinal product for administration to food producing animals, the carryover limit applied must take account of both target animal safety considerations and consumer safety considerations. It should therefore be demonstrated, based on worst case exposure scenarios, that neither the target animal nor the consumer will be exposed to residual active substance levels exceeding the PDE.

Alternative approaches to the NOAEL such as the Benchmark dose may also be used.

The use of other approaches to determine health based exposure limits could be considered acceptable if adequately and scientifically justified.

#### **Data requirements for hazard identification**

Hazard identification is the qualitative appraisal of the inherent property of a substance to produce adverse effects. For hazard identification, a review of all available animal and human data should be performed for each compound. Data for hazard identification would include non-clinical pharmacodynamic data, repeat-dose toxicity studies, carcinogenicity studies, *in vitro* and *in vivo* genotoxicity studies, reproductive and developmental toxicity studies as well as clinical data (therapeutic and adverse effects). The availability of data for an active substance will vary depending on the stage of development and indication. If data sets are incomplete, the identified gaps will need to be critically assessed with regard to the impact this might have on deriving a reliable health based exposure limit.

#### **Identification of critical effects**

Critical effects would include the most sensitive indicator of an adverse effect seen in non-clinical toxicity studies unless there is clear evidence (e.g. from mechanistic studies, pharmacodynamic data etc.) that such findings are not relevant to humans or the target animal. A critical effect would also include any clinical therapeutic and adverse effect.

#### **Establishing NOAEL(s)**

For all critical effects identified, a NOAEL should be established. The NOAEL is the highest tested dose at which no "critical" effect is observed. If the critical effect is observed in several animal studies, the NOAEL occurring at the lowest dose should be used for calculation of the PDE value. If no NOAEL is obtained, the lowest-observed-adverse-effect level (LOAEL) may be used. A NOAEL based on clinical pharmacodynamic effects should correspond to the highest dose tested which is considered therapeutically ineffective.

#### **Application of adjustment factors**

The PDE is derived by dividing the NOAEL for the critical effect by various adjustment factors (also referred to as safety-, uncertainty-, assessment- or modifying factors) to account for various uncertainties and to allow extrapolation to a reliable and robust no-effect level in the human or target animal population. F1 to F5 are addressing the following sources of uncertainty:

---

<sup>1</sup> If the product information for the next medicinal product to be manufactured expresses the daily dose on a per patient basis rather than on a mg/kg bw basis, a standard body weight of 50 kg should be used for human medicinal products. For medicinal products for veterinary use doses are generally expressed on a mg/kg bw basis. In those instances where this is not the case, a standard body weight of 1 kg should be assumed as this would represent the lower end of animal body weights.

F1: A factor (values between 2 and 12) to account for extrapolation between species

F2: A factor of 10 to account for variability between individuals

F3: A factor 10 to account for repeat-dose toxicity studies of short duration, i.e., less than 4-weeks

F4: A factor (1-10) that may be applied in cases of severe toxicity, e.g. non-genotoxic carcinogenicity, neurotoxicity or teratogenicity

F5: A variable factor that may be applied if the no-effect level was not established. When only an LOEL is available, a factor of up to 10 could be used depending on the severity of the toxicity.

The use of additional modifying factors to address residual uncertainties not covered by the above factors may be accepted provided they are well supported with literature data and an adequate discussion is provided to support their use e.g. lack of data for reproductive and developmental toxicity (see section 5.4).

Please refer to Appendices 3 of the ICH Q3C (R4) and VICH GL 18 guidelines for further guidance on the choice of adjustment factors F1 and F4. The use and choice of adjustment factors should be justified. A restriction to use of F2 and potentially F5 may be acceptable when deriving a PDE on the basis of human end points. Deviations from the default values for the adjustment factors presented above can be accepted if adequately and scientifically justified.

#### **Selection of final PDE**

If several critical effects have been identified resulting in calculation of more than one PDE value, a decision with respect to the most appropriate PDE to be used for the cleaning validation process should be made with an appropriate justification. Usually, by default the lowest PDE value will be used.

#### **4.2 Use of clinical data**

The aim of determining a health-based exposure limit is to ensure human safety, and consequently it is considered that good quality human clinical data is highly relevant. Unintended pharmacodynamic effects in patients caused by contaminating active substances may constitute a hazard thus clinical pharmacological data should be considered when identifying the critical effect. Consideration should be given to what extent the active substance in question has been associated with critical adverse effects in the clinical setting.

If the most critical effect identified to determine a health-based exposure limit is based on pharmacological and/or toxicological effects observed in humans rather than animals, the use of the PDE formula may be inappropriate and a substance-specific assessment of the clinical data may be used for this purpose.

#### **4.3 Extrapolation to other routes of administration**

While the PDE value derived for an active substance (contaminant) generally is based on studies applying the intended clinical route of administration, a different route of administration may be applied for the active substance or medicinal product subsequently produced in the shared facility. Changing the route of administration may change the bioavailability; hence correction factors for route-to-route extrapolation should be applied if there are clear differences (e.g. > 40%) in route-specific bioavailability. As bioavailability may vary between species, the correction factors for route-to-route extrapolation should preferably be based on human data or in the case of veterinary medicinal products, data in the relevant target animal.

In case human or target animal bioavailability data are not available for other routes and it is to be expected that the change in route of administration may result in an increase in systemic exposure for the contaminant (e.g. oral to inhalation), a conservative extrapolation can be performed by assuming 100% bioavailability of the contaminant. For example, in the case of oral-to-inhalation extrapolation, the PDE derived on basis of oral data can be corrected by multiplying with the following correction factor:

Correction factor (oral-to-inhalation): % oral absorption/ 100% respirable absorption.

In cases where human or target animal bioavailability data are not available for other routes and it can be expected that the systemic exposure to the contaminant will be lower via the route applied for the contaminated active substance/medicinal product, there is no need to apply a correction factor to the PDE calculation. It is expected that the route-to-route extrapolation will be performed on a case-by-case basis.

## 5. Specific considerations

### 5.1 *Active substances with a genotoxic potential*

For genotoxic active substances for which there is no discernible threshold, it is considered that any level of exposure carries a risk. However, a pre-defined level of acceptable risk for non-threshold related genotoxicants has been established in the EMA Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities in the form of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) of 1.5 µg/person/day. The TTC represents the genotoxic impurity exposure level associated with a theoretical cancer risk of 1 additional cancer in 100,000 patients when exposed over a life time. Given the fact that exposure duration to residual active substances will be much more restricted (for example because, in practice, levels of residual active substance carryover can be expected to diminish on a batch by batch basis), limits based on a maximum, exposure to 1.5 µg/person/day in this case would not exceed a theoretical  $1 \times 10^{-6}$  excess cancer risk. Hence, in the case of residual active substances without a threshold, a limit dose of 1.5 µg/person/day may be applied.

When the product that may become contaminated with a residual active substance is a veterinary medicinal product the same TTC should be used, but expressed on a 'per kg bodyweight' basis (ie the TTC is 0.03 µg/kg bw/day). When the contaminated product is for administration to food producing animals, the carryover limit applied must take account of both target animal safety considerations and consumer safety considerations. It should therefore be demonstrated, based on worst case exposure scenarios, that neither the target animal nor the consumer will be exposed to residual active substance levels exceeding the TTC.

For genotoxic active substances where sufficient carcinogenicity data exists, compound-specific risk assessments to derive acceptable intakes should be applied instead of the TTC-based acceptable intake approach.

For genotoxic pharmaceutical substances with sufficient evidence of a threshold related mechanism, safe exposure levels without appreciable risk of genotoxicity can be established by using the PDE approach.

### 5.2 *Active substances with a highly sensitising potential*

Drug-induced immune-mediated hypersensitivity reactions may develop in sensitive individuals. The observed reactions may range from mild cases of contact sensitisation to potentially lethal anaphylactic reactions.

As outlined in Chapter 3 paragraph 3.6 of the GMP guideline, dedicated facilities are required for manufacturing active substances and medicinal products with a high sensitising potential for which scientific data does not support an acceptable level of exposure or the risk associated with the handling the product at the facility cannot be adequately controlled by organisational or technical measures. Classification of an active substance or medicinal product with a high sensitising potential should consider whether the substance shows a high frequency of sensitising occurrence in humans; or a probability of occurrence of a high sensitisation rate in humans based on animal data or other validated tests. Severity of these reactions should also be considered and should be included in a weight of evidence assessment.

### **5.3 Therapeutic macromolecules and peptides**

Therapeutic macromolecules and peptides are known to degrade and denature when exposed to pH extremes and/or heat, and may become pharmacologically inactive. The cleaning of biopharmaceutical manufacturing equipment is typically performed under conditions which expose equipment surfaces to pH extremes and/or heat, which would lead to the degradation and inactivation of protein-based products. In view of this, the determination of health based exposure limits using PDE limits of the active and intact product may not be required.

Where other potential routes of cross-contamination exist, the risks posed should be considered on a case-by-case basis.

### **5.4 Lack of animal data on reproductive and developmental toxicity**

In order to ensure protection of all populations, the presence of residual active substance should be reduced to a level that will not pose a risk for effects on reproductive and developmental parameters. However, in the early phases of development, non-clinical data to assess the potential of the new active substance to cause reproductive and developmental toxicity may not yet have been generated. Gaps in scientific knowledge may also exist for authorised medicinal products, e.g., the potential for a male-specific drug to cause adverse effects on embryo-foetal development. In these cases, the NOAEL of a sub-chronic/chronic study may be used in the calculation of a PDE with application of an additional adjustment factor (e.g. 10) if adequately justified. In cases where appropriate data from reproductive and developmental toxicity studies of related compounds are available a class-specific profile may be used for hazard identification of the not tested contaminant through application of a read across approach.

### **5.5 Investigational Medicinal Products**

For early development (Phase I/II) investigational medicinal products (IMPs) estimation of PDEs may be difficult based on their limited data sets. Where this is apparent, an alternative approach using categorisation into specific default value categories e.g. based on low/high expected pharmacological potency, low/high toxicity, genotoxicity/carcinogenicity, similar to the tiered Threshold of Toxicological Concern approaches proposed by Kroes et al. (2004), Munro et al. (2008), and Dolan et al. (2005)<sup>2</sup>,

---

<sup>2</sup> Kroes R, Renwick A, Cheeseman M, Kleiner J, Mangelsdorf I, Piersma A, Schilter B, Schatter J, van Schothorst F, Vos JG, Würtzen G. (2004). Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet. *Fd Chem Toxicol* 42, 65-83.

can be considered to derive health-based exposure limits if adequately justified. Since most default limits are defined for chronic exposure durations, a higher limit may be justified if a drug substance shares equipment with another that is intended for short-term clinical trials (Bercu and Dolan, 2013)<sup>3</sup>. With the availability of more pharmacological and toxicological data, compound-specific limits should be calculated as described above for the derivation of health-based exposure limits.

## 6. Reporting of the PDE determination strategy

The identification of a "critical effects" in the establishment of a PDE as outlined in section 4 should be based on a comprehensive literature search including handbook and monographs as well as searches in electronic scientific databases. The search strategy and the results of the search must be clearly documented. Following an expert review, the company should provide a discussion with respect to the critical endpoints of concern and their rationale for the choice of endpoints and dose that is to be used in the derivation of the PDE. The pivotal animal and human studies used for the derivation of the PDE should be sourced to the original reference and reviewed regarding their quality (study design, description of finding, accuracy of the report etc.). The PDE determination strategy should provide a clear rationale regarding the adjustment factors that were applied in deriving the PDE. Moreover, in order to provide an overview to the GMP inspectors, the initial page of any prepared PDE determination strategy document should be a summary of the assessment process (please see Annex for template example).

## 7. Implementation

This guideline has been developed as a risk identification tool to facilitate the implementation of a science and risk based approach to manufacture of medicinal products using shared manufacturing facilities in accordance with Chapters 3 and 5 of the GMP Guide. To allow manufacturers to adapt accordingly the date of coming into effect will be phased in as follows:

For medicinal products introduced for the first time into shared manufacturing facilities: 6 months from publication of this guideline.

For medicinal products already produced in shared manufacturing facilities the guidance will take effect, or existing arrangements should be scientifically justified, within:

- 1 year after publication of the guideline for manufacturers of products for human use including those who manufacture human and veterinary medicines using shared manufacturing facilities.
- 2 years after publication of the guideline for manufacturers solely producing products for veterinary use.

## 8. Definitions

F: Adjustment Factor

GMP: Good Manufacturing Practice

---

Munro IC, Renwick AG, Danielewska-Nikol B (2008). The threshold of toxicological concern (TTC) in risk assessment. *Toxicol Lett* 180, 151-156.

Dolan DG, Naumann BD, Sargent EV, Maier A, Dourson M (2005). Application of the threshold of toxicological concern concept to pharmaceutical manufacturing operations. *Regul Toxicol Pharmacol*, 43, 1-9.

<sup>3</sup> Bercu JP & Dolan DG, (2013). Application of the threshold of toxicological concern concept when applied to pharmaceutical manufacturing operations intended for short-term clinical trials. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2013 Feb;65(1):162-7.

ICH:	International Conference on Harmonisation
LOAEL:	Lowest Observed Adverse Effect Level
PDE:	Permitted Daily Exposure (ADE Allowable Daily Exposure <sup>4</sup> )
NOAEL:	No Observed Adverse Effect Level
TTC:	Threshold of Toxicological Concern
VICH:	Veterinary International Conference on Harmonisation

## References:

Kroes R, Renwick A, Cheeseman M, Kleiner J, Mangelsdorf I, Piersma A, Schilter B, Schatter J, van Schothorst F, Vos JG, Würtzen G. (2004). Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet. *Fd Chem Toxicol* 42, 65-83.

Munro IC, Renwick AG, Danielewska-Nikiel B (2008). The threshold of toxicological concern (TTC) in risk assessment. *Toxicol Lett* 180, 151-156.

Dolan DG, Naumann BD, Sargent EV, Maier A, Dourson M (2005). Application of the threshold of toxicological concern concept to pharmaceutical manufacturing operations. *Regul Toxicol Pharmacol*, 43, 1-9.

1 Bercu JP & Dolan DG, (2013). Application of the threshold of toxicological concern concept when applied to pharmaceutical manufacturing operations intended for short-term clinical trials. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2013 Feb;65(1):162-7.

---

<sup>4</sup> PDE and ADE are effectively synonymous.

## Annex

# PDE Determination Strategy

**Company Name**

**Company Address**

**Expert Name and Signature**

**Date**

**Assessment Review Date**

**Chemical Name/s**

**Hazards Identified**

	YES	NO	UNKNOWN
Genotoxicant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Reproductive developmental toxicant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Carcinogen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Highly sensitizing potential	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Basis for the PDE**

Justification for selection of "lead" critical effect used for final PDE calculation  
NOAEL and applied adjustment factors upon which the PDE is based

**Reference(s)**

Publication(s) used to identify the critical effect and dose

**Summary of the Expert CV**

ANEXO N° 5  
REGLAMENTO RTCA TÉCNICO CENTROAMERICANO 11.03.42:07.  
PRODUCTOS FARMACEUTICOS. MEDICAMENTOS DE USO  
HUMANO. BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LA  
INDUSTRIA FARMACEUTICA<sub>(7)</sub>

ANEXO DE LA RESOLUCIÓN No. 339-2014 (COMIECO-LXVII)

**REGLAMENTO  
TÉCNICO  
CENTROAMERICANO**

**RTCA 11.03.42:07**

---

**PRODUCTOS FARMACEUTICOS  
MEDICAMENTOS DE USO HUMANO  
BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LA INDUSTRIA  
FARMACEUTICA**

---

**Correspondencia:** Este reglamento tiene correspondencia con el informe 32 elaborado por el Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud.

ICS 11.000

RTCA 11.03.42:07

---

Reglamento Técnico Centroamericano editada por:

- Ministerio de Economía, MINECO
- Organismo Salvadoreño de Reglamentación Técnica, OSARTEC
- Ministerio de Fomento, Industria y Comercio, MIFIC
- Secretaria de Industria y Comercio, SIC
- Ministerio de Economía, Industria y Comercio, MEIC

## **16. VALIDACION<sup>(8)</sup>**

### **16.1 Generalidades**

#### **16.1.1 De las generalidades.**

Los estudios de validación constituyen una parte esencial de las buenas prácticas de manufactura y deben efectuarse de acuerdo a un plan maestro y su programa quedando registrados los resultados y conclusiones.

#### **16.1.2 De la organización.**

Debe existir un comité multidisciplinario responsable de coordinar e implementar el plan maestro y todas las actividades de validación.

#### **16.2 De la conformación de equipos.**

Deben existir equipos conformados por expertos en los diferentes aspectos a validar.

#### **16.3 De los protocolos e informes.**

Deben existir protocolos de validación que describan el procedimiento a seguir para la realización de la validación y un informe final o dictamen que resuma los resultados y conclusiones obtenidas, los mismos deben estar debidamente autorizados y archivados.

#### **16.4 De la calificación y validación.**

Se deben realizar y documentar las calificaciones y validaciones de:

- a. Equipos de producción y control de calidad.
- b. Métodos analíticos.
- c. Procesos de producción de no estériles.
- d. Procesos de producción de estériles.
- e. Procedimientos de limpieza.
- f. Sistemas de agua.
- g. Sistemas de aire.
- h. Sistemas de vapor (calderas, marmitas y otros)
- i. Instalaciones
- j. Sistemas informáticos, cuando aplique.

#### **16.5 De nueva fórmula.**

Cuando se adopte una nueva fórmula o método de preparación, se deben tomar medidas para demostrar que las modificaciones realizadas dan como resultado un producto que consistentemente posee la calidad exigida.

#### **16.6 De la validación de modificaciones.**

Debe validarse las modificaciones importantes del proceso de producción incluyendo cualquier cambio en el equipo, condiciones de las áreas de

producción o en los materiales que puedan influir en la calidad del producto o en la reproducibilidad del proceso.

**16.7 De la revalidación.**

Deben establecerse procesos y procedimientos sobre la base de un estudio de validación y deben ser objeto de revalidación periódica de forma crítica para garantizar que siguen siendo capaces de proporcionar los resultados previstos.

ANEXO N° 6  
PROCEDIMIENTO ESTANDAR DE OPERACIÓN DE LIMPIEZA DE UNA  
PLANTA FARMACÉUTICA<sub>(6)</sub>

Logo del laboratorio	Procedimiento Estándar de Operación (PEO)			Código:
				Hoja 1 de 12
Departamento de Producción				
<b>Título: PEO General de limpieza de equipos de una planta farmacéutica</b> <sup>(6)</sup>				
Vigente desde:	Sustituye:	Versión:	Revisión N°:	Copia N°:
PEO relacionado:			Fecha de aprobación:	
<p><b>Índice</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Objetivo</li> <li>2. Alcance</li> <li>3. Responsabilidades</li> <li>4. Normas de seguridad</li> <li>5. Frecuencia</li> <li>6. Procedimiento <ol style="list-style-type: none"> <li>6.1. Materiales e insumos</li> <li>6.2. Desarrollo</li> </ol> </li> <li>7. Documentación</li> <li>8. Control de cambio</li> <li>9. Referencias</li> <li>10. Formatos</li> </ol>				
Redactado por:		Revisado por:		Autorizado por:

Logo del laboratorio	Procedimiento Estándar de Operación (PEO)			Código:
				Hoja 2 de 12
Departamento de Producción				
<b>Título: PEO General de limpieza de equipos de una planta farmacéutica<sup>(6)</sup></b>				
Vigente desde:	Sustituye:	Versión:	Revisión N°:	Copia N°:
PEO relacionado:			Fecha de aprobación:	
<p><b>1. Objetivo:</b>          Describir el procedimiento general para asegurar la limpieza adecuada de los equipos de fabricación de medicamentos.</p> <p><b>2. Alcance:</b>          Este procedimiento general aplica para realizar la limpieza manual, semiautomática y automática, dependiendo del equipo de fabricación de medicamentos.</p> <p><b>3. Responsabilidades:</b>          - Operario de producción: Personal asignado para ejecutar las operaciones de limpieza de los equipos de fabricación de medicamentos.          - Jefe/ Supervisor de producción: El Jefe/ supervisores de producción, serán los responsables de verificar la limpieza de los equipos de fabricación de medicamentos.</p> <p><b>4. Normas de seguridad:</b>          Durante el proceso de limpieza, el personal llevara el vestuario adecuado y utilizara obligatoriamente:          - Guantes de goma          - Gafas de protección          - Mascarilla</p> <p>Se tendrá en cuenta aquellas normas de seguridad según la última especialidad fabricada en el equipo.          Deberán revisarse, asimismo, las medidas de seguridad indicadas en las instrucciones de funcionamiento del equipo de fabricación.</p>				
Redactado por:		Revisado por:		Autorizado por:

Logo del laboratorio	Procedimiento Estándar de Operación (PEO)			Código:
				Hoja 3 de 12
Departamento de Producción				
<b>Título: PEO General de limpieza de equipos de una planta farmacéutica<sup>(6)</sup></b>				
Vigente desde:	Sustituye:	Versión:	Revisión N°:	Copia N°:
PEO relacionado:			Fecha de aprobación:	
<p><b>5. Frecuencia:</b></p> <p>La frecuencia de aplicación de este procedimiento viene dada por cada cambio de producto a fabricar.</p> <p>Se autoriza, así mismo la limpieza de cada tres lotes de la misma especialidad de medicamento, siempre que se fabrique en campañas.</p> <p><b>6. Procedimiento</b></p> <p><b>6.1. Materiales e insumos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Agua purificada</li> <li>- Agua potable</li> <li>- Cepillo para lavar las piezas</li> <li>- Esponjas</li> <li>- Aire comprimido para secar las piezas</li> <li>- Recipientes</li> <li>- Papel toalla</li> <li>- Detergente (Dependiendo de la especialidad de medicamentos fabricados)</li> <li>- Desinfectante</li> <li>- Aspiradoras</li> </ul> <p><b>6.2. Desarrollo</b></p> <p>6.2.1. Proceso de limpieza<sup>(9)</sup></p> <p>El Proceso de limpieza aplica a todo equipo de fabricación, accesorios y áreas que tienen contacto directo con el producto o sus componentes. Cada empresa basada en sus políticas internas debe analizar y definir la forma de efectuarlo de manera eficiente, para lo cual se debe considerar:</p>				
Redactado por:		Revisado por:		Autorizado por:

Logo del laboratorio	Procedimiento Estándar de Operación (PEO)			Código:
				Hoja 4 de 12
Departamento de Producción				
<b>Título: PEO General de limpieza de equipos de una planta farmacéutica<sup>(6)</sup></b>				
Vigente desde:	Sustituye:	Versión:	Revisión N°:	Copia N°:
PEO relacionado:			Fecha de aprobación:	
<p>a) Diseño del Equipo: Desarmado, Forma de Limpieza y/o proceso específico.</p> <p>b) Procesos Asépticos y No Asépticos.</p> <p>c) Las diferentes áreas de fabricación: Líquidos, Sólidos, Semisólidos, Inyectables, etc.</p> <p>También cada Empresa debe conocer perfectamente con qué tipo de excipientes y activos está trabajando; el área debe tener su propio procedimiento general de limpieza, y en aquellos casos en que los Laboratorios manejen productos como Psicotrópicos, Hormonales, Antibióticos, Oncológicos, Biológicos, Penicilínicos, etc., debe tener procedimientos de limpieza según sus necesidades. Es recomendable que los procesos de limpieza se desarrollen paralelamente durante el desarrollo del producto (Escala piloto).</p> <p>6.2.2. Grado de limpieza<sup>(9)</sup></p> <p>El término grado de limpieza se aplica en base a la siguiente clasificación:</p> <p>- Mínima o menor: Se entiende cuando se procesa de manera secuencial lotes del mismo producto, a la misma o diferente concentración, siempre y cuando los lotes realizados hayan sido fabricados de menor a mayor concentración.</p> <p>- Normal o mayor: Se entiende cuando se procesan productos diferentes. Cuando se concluya la fabricación de un lote y se requiera trabajar otro lote de diferente producto. Se recomienda después de un mantenimiento correctivo o preventivo a equipos y</p>				
Redactado por:		Revisado por:		Autorizado por:

Logo del laboratorio	Procedimiento Estándar de Operación (PEO)			Código: Hoja 5 de 12
Departamento de Producción				
<b>Título: PEO General de limpieza de equipos de una planta farmacéutica<sup>(6)</sup></b>				
Vigente desde:	Sustituye:	Versión:	Revisión N°:	Copia N°:
PEO relacionado:			Fecha de aprobación:	
<p>después de haber realizado máximo 5 o el número de limpiezas menores de forma consecutiva, basado en estudios, que la empresa determine de acuerdo al tipo de producto o proceso.</p> <p>- Exhaustiva:</p> <p>Se entiende cuando proceda una limpieza especial como después de una remodelación, mantenimiento programado o correctivo.</p> <p>6.2.3. Forma de realización<sup>(9)</sup></p> <p>En la Industria Farmacéutica se utilizan prácticas diversas para el proceso de limpieza de área de producción, sistemas, etc.</p> <p>Los métodos comúnmente empleados pueden dividirse en:</p> <p>6.2.3.1. Proceso Limpieza manual</p> <p>Este tipo de procesos depende en alto grado del operador, por esto es de vital importancia que se cuente con la capacitación y calificación correspondiente para llevar a cabo dichos procesos. Todavía es el método de limpieza más utilizado en la industria farmacéutica. En cualquier tipo de proceso es de gran interés encontrar métodos para reducir todas o la mayoría de las fuentes de la variación. Si solo se dispone de un operador para realizar la limpieza entonces el diseño de la validación de limpieza debe incorporar la variabilidad de un mismo operador, teniendo que limpiar la misma pieza de equipo en múltiples corridas. Cuando se dispone de más de un operador, debe tratar de incorporarse ambos tipos de variabilidad dentro del diseño. Debido a la dificultad de la limpieza ó a condiciones de seguridad, la limpieza de algunas piezas de equipo puede requerir más de un operador. En tales casos, cada pieza de equipo debe limpiarse mediante diferentes combinaciones de operadores seleccionados al azar.</p>				
Redactado por:	Revisado por:		Autorizado por:	

Logo del laboratorio	Procedimiento Estándar de Operación (PEO)			Código:
				Hoja 6 de 12
Departamento de Producción				
<b>Título: PEO General de limpieza de equipos de una planta farmacéutica<sup>(6)</sup></b>				
Vigente desde:	Sustituye:	Versión:	Revisión N°:	Copia N°:
PEO relacionado:			Fecha de aprobación:	
<p>Los procedimientos de limpieza manuales generalmente incluyen las siguientes etapas para su realización:</p> <p>a) Desarmado del equipo (Si es necesario): Muchos equipos o instalaciones requieren de ser desarmados para facilitar su limpieza.</p> <p>b) Pre-lavado- Inspección: Esta es una de las etapas más importantes y es usualmente la que más depende del operador. El propósito de este es remover los materiales residuales de gran tamaño.</p> <p>c) Lavado: En estas etapas incluye el lavado de cada pieza en particular y para ello se requiere de agentes químicos los cuales deben estar bien definidos su concentración. En este paso generalmente los residuos materiales se eliminan por disolución. La temperatura del agua o del agua – detergente puede ser importante.</p> <p>d) Enjuague inicial: En este paso generalmente se disuelve la mayoría de los residuos materiales. Para el enjuague inicial es preferible el uso de agua purificada, agua destilada o agua para inyección, sin embargo el uso de agua potable es válido siempre y cuando se demuestre que esta es suficiente para obtener buenos resultados. Si la temperatura del agua es importante, debe especificarse claramente esta situación</p> <p>e) Enjuague final. El enjuague final es usado para reducir los residuos a su nivel final sin introducir ningún contaminante potencial, por esta razón el enjuague final debe realizarse usando agua de alta calidad (agua purificada o agua para inyección).</p> <p>f) Rearmado (Sí es necesario). Las instrucciones y orden del rearmado deben incluirse en el procedimiento normalizado de limpieza.</p>				
Redactado por:		Revisado por:		Autorizado por:

Logo del laboratorio	Procedimiento Estándar de Operación (PEO)			Código:
				Hoja 7 de 12
Departamento de Producción				
<b>Título: PEO General de limpieza de equipos de una planta farmacéutica<sup>(6)</sup></b>				
Vigente desde:	Sustituye:	Versión:	Revisión N°:	Copia N°:
PEO relacionado:			Fecha de aprobación:	
<p>6.2.3.2. Proceso de limpieza semiautomático.</p> <p>Este tipo de procesos se encuentran automatizados parcialmente y requieren de la intervención de un operador. Se incluyen los sistemas portátiles de Limpieza En Sitio (LES) y de tipo gabinete. Entre los sistemas portátiles tenemos lavadoras utilizadas para la limpieza de los uniformes, tanques con bombas y los de tipo gabinete con máquinas estacionarias. Si es necesario el uso de detergentes estos pueden ser adicionados por el operador al tiempo de uso en un tanque separado.</p> <p>6.2.3.3. Proceso de limpieza automático.</p> <p>Estos procedimientos ofrecen la ventaja de ser reproducibles y reducen la dependencia del operador, sin embargo, reduce también su habilidad para interceder durante el procedimiento para inspección en varias etapas y repetir algún paso si es necesario. Los equipos automáticos más comunes son sistemas LES diseñados para llevar a cabo procedimientos muy extensos o para limpiar piezas estacionarias de equipos. Estos sistemas requieren de los siguientes puntos:</p> <p>a) Calificación del sistema de control: Debe verificarse la eficacia y reproducibilidad del sistema.</p> <p>b) Consideraciones de muestreo. Los sistemas LES son sistemas cerrados por lo que no pueden ser observados y muestreados sin interrumpir el programa y detener la secuencia de eventos.</p> <p>c) Suministro de materiales: Los sistemas completamente automatizados tienen tanques, bombas, tubería, etc. Por separado, que requieren el suministro de agua, agentes de limpieza, ácidos o bases, etc., para su dispensación.</p>				
Redactado por:		Revisado por:		Autorizado por:

Logo del laboratorio	Procedimiento Estándar de Operación (PEO)			Código:						
				Hoja 8 de 12						
Departamento de Producción										
<b>Título: PEO General de limpieza de equipos de una planta farmacéutica<sup>(6)</sup></b>										
Vigente desde:	Sustituye:	Versión:	Revisión N°:	Copia N°:						
PEO relacionado:			Fecha de aprobación:							
<p><b>7. Documentación</b></p> <p>Registrar la limpieza del equipo de fabricación en la bitácora respectiva, detallando la fecha/ hora de inicio y final de la actividad, asimismo la firma del personal que realizo y controlo la actividad, además de las observaciones. (Ver Formato N° 1)</p> <p>Identificar el estatus de limpieza emitiendo etiquetas de equipo limpio, equipo sucio, equipo esterilizado, registrar los datos y pegar la etiqueta en el equipo correspondiente, según el caso. (Ver Formato N° 2)</p> <p>Completar la lista de chequeo de limpieza del equipo de fabricación, para verificar la realización de actividad. (Ver Formato N° 3)</p>										
<p><b>8. Control de cambio</b></p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">Versión</th> <th style="width: 15%;">Fecha</th> <th style="width: 70%;">Motivo del cambio</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>					Versión	Fecha	Motivo del cambio			
Versión	Fecha	Motivo del cambio								
<p><b>9. Referencias</b></p> <p>Comisión Interinstitucional de Buenas Prácticas de Fabricación. (2004). Guía de Validación de métodos analíticos: limpieza de equipos.</p>										
Redactado por:		Revisado por:		Autorizado por:						

Logo del laboratorio		Procedimiento Estándar de Operación (PEO)				Código:				
						Hoja 9 de 12				
Departamento de Producción										
<b>Título: PEO General de limpieza de equipos de una planta farmacéutica</b> <sup>(6)</sup>										
Vigente desde:		Sustituye:		Versión:		Revisión N°:		Copia N°:		
PEO relacionado:						Fecha de aprobación:				
Formato N°1. Modelo de Bitácora de equipo de fabricación										
<b>Bitácora de Equipo</b>										
<b>Departamento de producción</b>										
<b>Sector:</b>										
<b>Nombre del Equipo:</b>						<b>Código:</b>				
<b>Fecha</b>	<b>Hora</b>	<b>Realizo</b>	<b>Controlo</b>	<b>Actividad</b>		<b>Observación</b>	<b>Fecha</b>	<b>Hora</b>	<b>Realizo</b>	<b>Controlo</b>
<b>Observaciones:</b> _____										
<b>Firma Jefe/ Supervisor:</b> _____										
Redactado por:			Revisado por:				Autorizado por:			

Logo del laboratorio	Procedimiento Estándar de Operación (PEO)			Código:
				Hoja 10 de 12
Departamento de Producción				
<b>Título: PEO General de limpieza de equipos de una planta farmacéutica</b> <sup>(6)</sup>				
Vigente desde:	Sustituye:	Versión:	Revisión N°:	Copia N°:
PEO relacionado:			Fecha de aprobación:	
Formato N°2. Etiquetas de estatus de equipo de fabricación Etiqueta de equipo				
<b>Departamento de producción</b> <b>Sector:</b> <b>Equipo Limpio:</b> <b>Producto anterior:</b> _____ <b>Lote:</b> _____ <b>Detergente:</b> _____ <b>Realizo/ Fecha:</b> _____ <b>Controlo/ fecha:</b> _____				
<b>Departamento de producción</b> <b>Sector:</b> <b>Equipo Estéril</b> <b>Producto anterior:</b> _____ <b>Lote:</b> _____ <b>Detergente:</b> _____ <b>Realizo/ Fecha:</b> _____ <b>Controlo/ fecha:</b> _____				
Redactado por:	Revisado por:		Autorizado por:	

Logo del laboratorio	Procedimiento Estándar de Operación (PEO)			Código:
				Hoja 11 de 12
Departamento de Producción				
<b>Título: PEO General de limpieza de equipos de una planta farmacéutica</b> <sup>(6)</sup>				
Vigente desde:	Sustituye:	Versión:	Revisión N°:	Copia N°:
PEO relacionado:			Fecha de aprobación:	
<p><b>Departamento de producción</b></p> <p><b>Sector:</b></p> <p><b>EquipoSucio</b></p> <p><b>Producto anterior:</b> _____</p> <p><b>Lote:</b> _____ <b>Detergente:</b> _____</p> <p><b>Realizo/ Fecha:</b> _____ <b>Controlo/ fecha:</b> _____</p>				
Redactado por:		Revisado por:		Autorizado por:

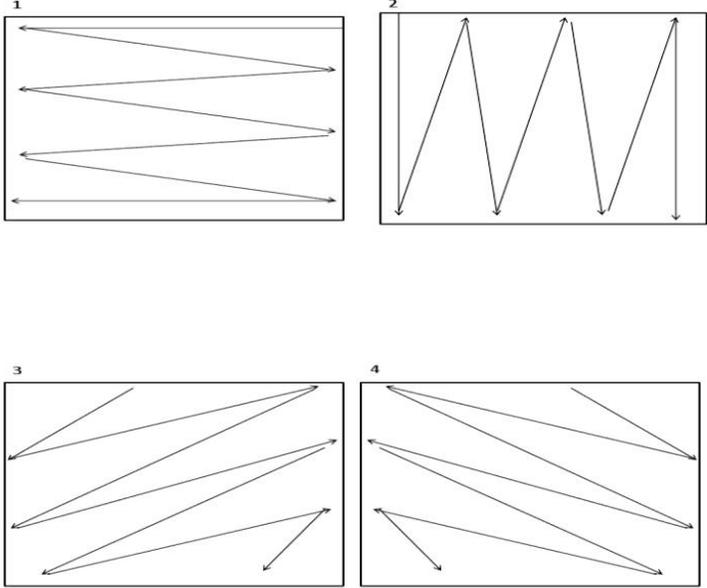
Logo del laboratorio	Procedimiento Estándar de Operación (PEO)			Código:																																																							
				Hoja 12 de 12																																																							
Departamento de Producción																																																											
<b>Título: PEO General de limpieza de equipos de una planta farmacéutica</b> <sup>(6)</sup>																																																											
Vigente desde:	Sustituye:	Versión:	Revisión N°:	Copia N°:																																																							
PEO relacionado:			Fecha de aprobación:																																																								
<p>Formato N°3. Lista de Chequeo de limpieza de equipo</p> <table border="1" style="margin: auto;"> <thead> <tr> <th colspan="6">Lista de chequeo de equipo de fabricación</th> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Nombre del equipo:</b></td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Código:</b></td> </tr> <tr> <th colspan="4">Actividad</th> <th>Si</th> <th>No</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Se observan residuos en la superficie del equipo</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="4">El equipo está seco</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="4">Se colocó la etiqueta del estatus del equipo</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="4">Se documentó la actividad en la bitácora con las documentación requerida de realizo, control</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>Realizo</b></td> <td><b>Controlo</b></td> <td><b>Autorizo</b></td> <td colspan="3">Fecha</td> </tr> </tbody> </table>						Lista de chequeo de equipo de fabricación						<b>Nombre del equipo:</b>						<b>Código:</b>						Actividad				Si	No	Se observan residuos en la superficie del equipo						El equipo está seco						Se colocó la etiqueta del estatus del equipo						Se documentó la actividad en la bitácora con las documentación requerida de realizo, control						<b>Realizo</b>	<b>Controlo</b>	<b>Autorizo</b>	Fecha		
Lista de chequeo de equipo de fabricación																																																											
<b>Nombre del equipo:</b>																																																											
<b>Código:</b>																																																											
Actividad				Si	No																																																						
Se observan residuos en la superficie del equipo																																																											
El equipo está seco																																																											
Se colocó la etiqueta del estatus del equipo																																																											
Se documentó la actividad en la bitácora con las documentación requerida de realizo, control																																																											
<b>Realizo</b>	<b>Controlo</b>	<b>Autorizo</b>	Fecha																																																								
Redactado por:		Revisado por:		Autorizado por:																																																							

ANEXO N° 7  
PROCEDIMIENTO GENERAL DE MUESTREO PARA DETECTAR  
CONTAMINACIÓN FÍSICO-QUÍMICA<sub>(4)</sub>

Logo del laboratorio	Procedimiento Estándar de Operación (PEO)			Código:
				Hoja 1 de 6
<b>Departamento de Control de Calidad y Aseguramiento de la Calidad</b>				
<b>Título: Procedimiento General de muestreo para detectar contaminación físico-química<sup>(4)</sup></b>				
Vigente desde:	Sustituye:	Versión:	Revisión N°:	Copia N°:
PEO relacionado:			Fecha de aprobación:	
<p><b>Índice</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Objetivo</li> <li>2. Alcance</li> <li>3. Responsabilidades</li> <li>4. Materiales e insumos</li> <li>5. Procedimiento</li> <li>6. Documentación</li> <li>7. Control de cambio</li> <li>8. Referencia</li> <li>9. Formato</li> </ol>				
Redactado por:		Revisado por:		Autorizado por:

Logo del laboratorio	Procedimiento Estándar de Operación (PEO)			Código:
				Hoja 2 de 6
<b>Departamento de Control de Calidad y Aseguramiento de la Calidad</b>				
<b>Título: Procedimiento General de muestreo para detectar contaminación físico-química<sup>(4)</sup></b>				
Vigente desde:	Sustituye:	Versión:	Revisión N°:	Copia N°:
PEO relacionado:			Fecha de aprobación:	
<p><b>1. Objetivo:</b> Definir los lineamientos para el correcto muestreo para la detección de contaminación físico-química por el método de hisopado y el por el método de agua de ultimo enjuague en los equipos de fabricación.</p> <p><b>2. Alcance:</b> Aplica a equipos utilizados en la fabricación, cuya toma de muestra está establecida por el método del hisopado o agua de último enjuague.</p> <p><b>3. Responsabilidades:</b> Personal asignado y capacitado para la toma de muestra por el método del hisopado.</p> <p><b>4. Materiales e insumos:</b></p> <p><b>4.1. Método de hisopado</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Recipientes para la muestra</li> <li>- Elemento de remoción (hisopos, paños)</li> <li>- Solvente adecuado para la muestra según el residuo de interés</li> </ul> <p><b>4.2. Método de agua de último de enjuague</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Contenedor adecuado para la muestra</li> <li>- Agua o solvente adecuado para el residuo de interés</li> </ul> <p><b>5. Procedimiento</b></p> <p><b>5.1. Método de hisopado<sup>(4)</sup></b></p> <p>5.1.1. En los puntos definidos previamente de la superficie del equipo de fabricación, en un área de 25 cm<sup>2</sup> tomar la muestra. (Ver Figura N°1)</p>				
Redactado por:		Revisado por:		Autorizado por:

Logo del laboratorio	Procedimiento Estándar de Operación (PEO)			Código:
				Hoja 3 de 6
<b>Departamento de Control de Calidad y Aseguramiento de la Calidad</b>				
<b>Título: Procedimiento General de muestreo para detectar contaminación físico-química<sup>(4)</sup></b>				
Vigente desde:	Sustituye:	Versión:	Revisión N°:	Copia N°:
PEO relacionado:			Fecha de aprobación:	
				
<p>Figura N°1. Método del hisopado</p> <p>5.1.2 Con el elemento de remoción (pañó, hisopo) previamente humedecido con el solvente adecuado para el residuo, estriar en los siguientes sentidos: formando zigzags de izquierda a derecha en diagonal y luego de la misma forma de derecha a izquierda. (Ver Figura N°2)</p>				
Redactado por:		Revisado por:		Autorizado por:

Logo del laboratorio	Procedimiento Estándar de Operación (PEO)			Código:
				Hoja 4 de 6
<b>Departamento de Control de Calidad y Aseguramiento de la Calidad</b>				
<b>Título: Procedimiento General de muestreo para detectar contaminación físico-química<sup>(4)</sup></b>				
Vigente desde:	Sustituye:	Versión:	Revisión N°:	Copia N°:
PEO relacionado:			Fecha de aprobación:	
				
<p>Figura N°2. Esquema del método de muestreo de superficie</p> <p>5.1.3 Sumergir el elemento de remoción (pañó, hisopo) en el solvente adecuado utilizado anteriormente para humedecerlo, colocar en el contenedor u recipiente para su traslado y posterior análisis.</p>				
Redactado por:		Revisado por:		Autorizado por:

Logo del laboratorio	Procedimiento Estándar de Operación (PEO)			Código:							
				Hoja 5 de 6							
<b>Departamento de Control de Calidad y Aseguramiento de la Calidad</b>											
<b>Título: Procedimiento General de muestreo para detectar contaminación físico-química<sup>(4)</sup></b>											
Vigente desde:	Sustituye:	Versión:	Revisión N°:	Copia N°:							
PEO relacionado:			Fecha de aprobación:								
<p><b>5.2. Método de Agua de último enjuague<sup>(9)</sup></b></p> <p>5.2.1. Enjuagar o pasar agua por el equipo con piezas desmontables y no desmontables.</p> <p>5.2.2. Tomar la muestra de las primeras fracciones obtenidas del enjuague en un recipiente adecuado para su posterior análisis y cuantificación.</p> <p>5.2.3. Realizar la cuantificación en estas muestras.</p> <p><b>6. Documentación</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Registrar el muestreo del equipo de fabricación en la bitácora respectiva, detallando la fecha/ hora de inicio y final de la actividad, asimismo la firma del personal que realizo y controlo la actividad, además de las observaciones.</li> <li>- Emitir una solicitud con los detalles del muestreo con los siguientes datos: nombre del equipo, producto fabricado anteriormente, lote, fecha de limpieza, fecha y hora de muestreo. (Ver Formato N°1)</li> </ul> <p><b>7. Control de cambio</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">Versión</th> <th style="width: 15%;">Fecha</th> <th style="width: 70%;">Motivo del cambio</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table> <p><b>8. Referencias</b></p> <p>Ascencio Cruz MJ. (2014). Propuesta De Guía Técnica para la Validación de Métodos de Limpieza de Equipos Utilizados en la Fabricación de Formas Farmacéuticas Líquidas Orales No Estériles. Trabajo de graduación. Universidad de El Salvador. El Salvador.</p>						Versión	Fecha	Motivo del cambio			
Versión	Fecha	Motivo del cambio									
Redactado por:		Revisado por:		Autorizado por:							

Logo del laboratorio	Procedimiento Estándar de Operación (PEO)			Código:		
				Hoja 6 de 6		
<b>Departamento de Control de Calidad y Aseguramiento de la Calidad</b>						
<b>Título: Procedimiento General de muestreo para detectar contaminación físico-química<sup>(4)</sup></b>						
Vigente desde:	Sustituye:	Versión:	Revisión N°:	Copia N°:		
PEO relacionado:			Fecha de aprobación:			
<b>9. Formato</b>						
Formato N°1. Modelo de Solicitud de muestreo						
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 10px;"> <p>Logo del laboratorio</p> <p style="text-align: center;">Solicitud de muestreo Departamento Control de Calidad Sector: Laboratorio de Análisis Físicoquímico Muestreo</p> <p style="text-align: center;">Hisopado____ Agua de ultimo enjuague____</p> <p>Equipo Limpio:_____</p> <p>Producto anterior: _____ Lote:_____</p> <p>Detergente:_____</p> <p>Realizo/ Fecha:_____ Controlro/ fecha:_____</p> </td> </tr> </table>						<p>Logo del laboratorio</p> <p style="text-align: center;">Solicitud de muestreo Departamento Control de Calidad Sector: Laboratorio de Análisis Físicoquímico Muestreo</p> <p style="text-align: center;">Hisopado____ Agua de ultimo enjuague____</p> <p>Equipo Limpio:_____</p> <p>Producto anterior: _____ Lote:_____</p> <p>Detergente:_____</p> <p>Realizo/ Fecha:_____ Controlro/ fecha:_____</p>
<p>Logo del laboratorio</p> <p style="text-align: center;">Solicitud de muestreo Departamento Control de Calidad Sector: Laboratorio de Análisis Físicoquímico Muestreo</p> <p style="text-align: center;">Hisopado____ Agua de ultimo enjuague____</p> <p>Equipo Limpio:_____</p> <p>Producto anterior: _____ Lote:_____</p> <p>Detergente:_____</p> <p>Realizo/ Fecha:_____ Controlro/ fecha:_____</p>						
Redactado por:		Revisado por:		Autorizado por:		

ANEXO N° 8  
PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA DETERMINACIÓN EL FACTOR  
DE RECUPERACIÓN PARA LA VALIDACIÓN DE LIMPIEZA DE  
EQUIPOS DE UNA PLANTA FARMACÉUTICA<sup>(4, 37)</sup>

Logo del laboratorio	Procedimiento Estándar de Operación (PEO)			Código:
				Hoja 1 de 6
Departamento de Producción				
<b>Título: PEO para la determinación el Factor de Recuperación para la validación de limpieza de equipos de una planta farmacéutica</b> <small>(4, 37)</small>				
Vigente desde:	Sustituye:	Versión:	Revisión N°:	Copia N°:
PEO relacionado:			Fecha de aprobación:	
<p><b>Índice</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Objetivo</li> <li>2. Alcance</li> <li>3. Responsabilidades</li> <li>4. Requerimientos</li> <li>5. Procedimientos</li> <li>6. Especificación</li> <li>7. Documentación</li> <li>8. Referencia</li> </ol>				
Redactado por:		Revisado por:		Autorizado por:

Logo del laboratorio	Procedimiento Estándar de Operación (PEO)			Código:
				Hoja 2 de 6
Departamento de Producción				
<b>Título: PEO para la determinación el Factor de Recuperación para la validación de limpieza de equipos de una planta farmacéutica</b> <small>(4, 37)</small>				
Vigente desde:	Sustituye:	Versión:	Revisión N°:	Copia N°:
PEO relacionado:			Fecha de aprobación:	
<p><b>1. Objetivo</b>  Establecer un procedimiento que permita remover y recoger muestras residuales de una concentración conocida de principio activo de la superficie del equipo de producción mediante la técnica de hisopado.</p> <p><b>2. Alcance</b>  Este procedimiento debe ser empleado por cualquier departamento de producción que requiera obtener un factor de recuperación con el fin de validar procedimientos de limpieza.</p> <p><b>3. Responsabilidades</b>  - Jefe de aseguramiento de calidad  Determinar la necesidad de validar al método de limpieza en esta máquina.  Designar la persona responsable de la validación  Revisar y aprobar el presente instructivo así como el reporte protocolario.  - Analista de control de calidad  Cumplir con el presente procedimiento.  Es responsable de realizar la contaminación y recuperación del principio activo de referencia.  Evaluar el resultado y verificar el cumplimiento de los criterios aceptables</p>				
Redactado por:		Revisado por:		Autorizado por:

Logo del laboratorio	Procedimiento Estándar de Operación (PEO)			Código:
				Hoja 3 de 6
Departamento de Producción				
<b>Título: PEO para la determinación el Factor de Recuperación para la validación de limpieza de equipos de una planta farmacéutica</b> <sup>(4, 37)</sup>				
Vigente desde:	Sustituye:	Versión:	Revisión N°:	Copia N°:
PEO relacionado:			Fecha de aprobación:	
<p><b>4. Requerimientos</b></p> <p><b>4.1. Materiales</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hisopo</li> <li>- Marcador</li> <li>- Tubos de ensayo</li> <li>- Planchas de carta o de cartulina con una superficie hueca de 25cm<sup>2</sup></li> <li>- Papel aluminio</li> <li>- Diluyente</li> </ul> <p><b>4.2. Equipos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Equipos para cuantificar trazas de residuos</li> <li>- Balanza analítica</li> </ul> <p><b>5. Procedimiento</b></p> <p><b>5.1. Recuperación del residuo por el método de muestreo de superficie (Hisopado)</b><sup>(4)(36)</sup></p> <p>5.1.1. Se elige una zona del mismo material que la superficie del equipo a muestrearse</p> <p>5.1.2. Se contamina tres áreas de 25cm<sup>2</sup> con una solución de 3 niveles del residuo (límite inferior, límite aceptable, límite superior).</p> <p>5.1.3. Adicionar la cantidad de residuo por un mecanismo apropiado como puede ser un volumen de la solución de residuo en un solvente volátil (para facilitar su evaporación), u otro mecanismo de adición.</p>				
Redactado por:		Revisado por:		Autorizado por:

Logo del laboratorio	Procedimiento Estándar de Operación (PEO)			Código:
				Hoja 4 de 6
Departamento de Producción				
<b>Título: PEO para la determinación el Factor de Recuperación para la validación de limpieza de equipos de una planta farmacéutica</b> <small>(4, 37)</small>				
Vigente desde:	Sustituye:	Versión:	Revisión N°:	Copia N°:
PEO relacionado:			Fecha de aprobación:	
<p>5.1.4. El procedimiento anterior debe ser reproducido para los 2 otros niveles de residuo.</p> <p>5.1.5. Una vez seca la superficie se pasa el hisopo humedecido con diluyente por el agujero de 25cm<sup>2</sup>, de la misma manera que se hace en la toma de muestra.</p> <p>5.1.6. Se colocan los hisopos en cada tubo, previamente llenado con la cantidad de diluyente adecuado, se tapan.</p> <p>5.1.7. Se analizan las muestras según el método analítico designado para el principio activo.</p> <p><b>5.2. Recuperación del residuo por el método de muestreo de agua de último enjuague</b></p> <p>5.2.1. Seleccionar 3 niveles del residuo: límite inferior, límite aceptable y límite superior.</p> <p>5.2.2. Para cada nivel de residuo en al menos en 3 recipientes o contenedores, o partes que simulen la superficie del equipo de interés.</p> <p>5.2.3. Adicionar la cantidad de residuo por un mecanismo apropiado en el área definida en el método de muestreo, como puede ser un volumen de una solución del residuo en un solvente volátil (para facilitar la evaporación) u otro mecanismo de adición.</p> <p>5.2.4. El procedimiento anterior debe ser reproducido para los otros 2 niveles de residuo.</p>				
Redactado por:	Revisado por:		Autorizado por:	

Logo del laboratorio	Procedimiento Estándar de Operación (PEO)			Código:												
				Hoja 5 de 6												
Departamento de Producción																
<b>Título: PEO para la determinación el Factor de Recuperación para la validación de limpieza de equipos de una planta farmacéutica</b> <small>(4, 37)</small>																
Vigente desde:	Sustituye:	Versión:	Revisión N°:	Copia N°:												
PEO relacionado:			Fecha de aprobación:													
<p>5.2.5. Remover el residuo tal como lo indica el método de muestreo y determinarlo según el método analítico.</p> <p>5.2.6. En el Cuadro N°1, se sugieren el valor de los niveles (%) del residuo, como intervalo mínimo en función del propósito del método.</p> <p style="text-align: center;"><b>Cuadro N°1. Niveles de recuperación del residuo</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">Propósito</th> <th style="width: 25%;">Límite inferior</th> <th style="width: 25%;">Limite Aceptable de residuo</th> <th style="width: 25%;">Límite superior</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Contenido de residuo</td> <td style="text-align: center;">50%</td> <td style="text-align: center;">100%</td> <td style="text-align: center;">200%</td> </tr> <tr> <td>Límites de residuo</td> <td style="text-align: center;">50%</td> <td style="text-align: center;">100%</td> <td style="text-align: center;">200%</td> </tr> </tbody> </table>					Propósito	Límite inferior	Limite Aceptable de residuo	Límite superior	Contenido de residuo	50%	100%	200%	Límites de residuo	50%	100%	200%
Propósito	Límite inferior	Limite Aceptable de residuo	Límite superior													
Contenido de residuo	50%	100%	200%													
Límites de residuo	50%	100%	200%													
<p><b>6. Especificaciones</b></p> <p>El resultado analítico de la cantidad recuperada de estándar de principio activo no debe ser menor del 50%, para asegurar que el método de recolección es adecuado.</p> <p>Para la obtención del factor de recuperación se debe aplicar la siguiente formula:</p> $R = \frac{\text{Cantidad obtenida con solución patrón} - \text{Cantidad obtenida con el blanco}}{\text{Cantidad Teórica a obtener}} \times 100$																
Redactado por:	Revisado por:			Autorizado por:												

Logo del laboratorio	Procedimiento Estándar de Operación (PEO)		Código:	
			Hoja 6 de 6	
Departamento de Producción				
<b>Título: PEO para la determinación el Factor de Recuperación para la validación de limpieza de equipos de una planta farmacéutica</b> <small>(4, 37)</small>				
Vigente desde:	Sustituye:	Versión:	Revisión N°:	Copia N°:
PEO relacionado:			Fecha de aprobación:	
<p><b>7. Documentación</b> La información obtenida se registra para su revisión y aprobación.</p> <p><b>8. Referencias</b> 1. Ascencio Cruz MJ. (2014). Propuesta De Guía Técnica para la Validación de Métodos de Limpieza de Equipos Utilizados en la Fabricación de Formas Farmacéuticas Líquidas Orales No Estériles. Trabajo de graduación. Universidad de El Salvador. El Salvador. 2. Rezuquellah Wafae. (2015) Validación de los Procesos de Limpieza en la Industria Farmacéutica, Mediante la Aplicación del Análisis de Riesgo, Seguridad Toxicológica y UHPL. Tesis Doctoral. Universidad de Barcelona, España.</p>				
Redactado por:	Revisado por:		Autorizado por:	

ANEXO N° 9  
MÉTODOS ANALÍTICOS FÍSICOS Y FISICOQUÍMICOS UTILIZADOS EN  
LA VALIDACIÓN DE LIMPIEZA<sub>(4, 13, 32, 42, 43)</sub>

## Métodos analíticos físicos y fisicoquímicos utilizados en la validación de limpieza (4, 13, 32, 42, 43)

Los métodos analíticos físicos y fisicoquímicos que se utilizan para realizar la validación de limpieza, se deben correlacionar con los métodos de muestreo tal como se describen y presentan a continuación.

### Métodos analíticos utilizados para realizar la validación de limpieza

Métodos analíticos		Descripción	Aplicación determina	Método de muestreo
Físicos	Visual	Control de partículas visibles y de turbidez	Residuos visibles	Agua de enjuague
	Test de espuma	Se debe verificar la presencia de detergentes	Detergentes	Agua de enjuague
Fisicoquímicos	No selectivos	Conductividad	Detergentes	Agua de enjuague
		TOC (COT)	Compuestos	Agua de enjuague
	Selectivo	HPLC	Por sus ventajas en cuanto a especificidad, selectividad y poder de cuantificación	Trazas de producto seleccionado como peor caso

ANEXO N° 10  
PROCEDIMIENTO ESTÁNDAR DE OPERACIÓN GENERAL DE  
VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS PARA DETERMINAR LOS  
RESIDUOS, POSTERIOR A LA LIMPIEZA DE EQUIPOS DE  
FABRICACIÓN FARMACÉUTICA<sup>(8)(23)</sup>

Logo del laboratorio	Procedimiento Estándar de Operación (PEO)			Código:
				Hoja 1 de 6
Departamento de Producción				
<b>Título: PEO General de validación de métodos analíticos para determinar los residuos, posterior a la limpieza de equipos de fabricación farmacéutica<sup>(8)(23)</sup></b>				
Vigente desde:	Sustituye:	Versión:	Revisión N°:	Copia N°:
PEO relacionado:			Fecha de aprobación:	
<p><b>Índice</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Objetivo</li> <li>2. Alcance</li> <li>3. Responsabilidades</li> <li>4. Procedimiento</li> <li>5. Documentación</li> <li>6. Referencias</li> </ol>				
Redactado por:	Revisado por:			Autorizado por:

Logo del laboratorio	Procedimiento Estándar de Operación (PEO)			Código:
				Hoja 2 de 6
Departamento de Producción				
<b>Título: PEO General de validación de métodos analíticos para determinar los residuos, posterior a la limpieza de equipos de fabricación farmacéutica</b> <sup>(8)(23)</sup>				
Vigente desde:	Sustituye:	Versión:	Revisión N°:	Copia N°:
PEO relacionado:			Fecha de aprobación:	
<p><b>1. Objetivo:</b>          Describir los lineamientos generales para realizar la validación de métodos analíticos para determinar los residuos, posterior a la limpieza de equipos de fabricación farmacéutica.</p> <p><b>2. Alcance:</b>          Aplica a los métodos analíticos utilizados para determinar los residuos, posterior a la limpieza de equipos de fabricación farmacéutica.</p> <p><b>3. Responsabilidades</b></p> <p>3.1. Jefe de aseguramiento de calidad</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Establecer los parámetros de desempeño para validar los métodos analíticos para determinar los residuos, posterior a la limpieza de equipos de fabricación farmacéutica.</li> <li>- Designar la persona responsable de la validación</li> <li>- Revisar el reporte de resultados</li> <li>- Aprobar los métodos analíticos en base a los resultados obtenidos</li> </ul> <p>3.2. Analista de control de calidad</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cumplir con el presente procedimiento.</li> <li>- Es responsable de realizar la validar los métodos analíticos para determinar los residuos, posterior a la limpieza de equipos de fabricación farmacéutica.</li> <li>- Generar el reporte de resultados</li> </ul>				
Redactado por:	Revisado por:			Autorizado por:

Logo del laboratorio	Procedimiento Estándar de Operación (PEO)			Código:
				Hoja 3 de 6
Departamento de Producción				
<b>Título: PEO General de validación de métodos analíticos para determinar los residuos, posterior a la limpieza de equipos de fabricación farmacéutica</b> <sup>(8)(23)</sup>				
Vigente desde:	Sustituye:	Versión:	Revisión N°:	Copia N°:
PEO relacionado:			Fecha de aprobación:	
<p><b>4. Procedimiento</b><sup>(9)(23)</sup></p> <p>4.1. Luego de seleccionados los principios activos se determina el método analítico, el cual debe ser específico, capaz de identificar y cuantificar a los mismos. Según la técnica analítica a emplear se estudia la posible interferencia de otros componentes como por ejemplo el agente de limpieza.</p> <p>4.2. Desarrollar los diferentes parámetros de validación depende del tipo de ensayo que se requiere validar.</p> <p>4.3. Las técnicas analíticas se validan según la United States Pharmacopoeia (USP) y la International Conference of Harmonization ICH Q2, de esta forma se asegura que las mismas son aptas para cuantificar los principios activos seleccionados, con exactitud y precisión adecuadas.</p> <p>4.4. La USP como las ICH Q2, clasifican estos ensayos en diferentes categorías y en función de estas categorías se definen los diferentes parámetros a realizar, necesarios para cada uno de los ensayos.</p> <p>4.5. Según la USP, los métodos de análisis se pueden dividir en 4 categorías para cada una de las cuales se realizan unos u otros para la cuantificación de componentes mayoritarios (ya sean principios activos o conservantes), tanto en materia prima como en producto farmacéutico final.</p>				
Redactado por:	Revisado por:			Autorizado por:

Logo del laboratorio	Procedimiento Estándar de Operación (PEO)			Código:	
				Hoja 4 de 6	
Departamento de Producción					
<b>Título: PEO General de validación de métodos analíticos para determinar los residuos, posterior a la limpieza de equipos de fabricación farmacéutica</b> <sup>(8)(23)</sup>					
Vigente desde:		Sustituye:	Versión:	Vigente desde:	Sustituye:
PEO relacionado:			Fecha de aprobación:		
<p>En la categoría 2 quedan incluidos aquellos métodos analíticos destinados a la determinación de impurezas y productos de degradación, tanto para materia prima como producto acabado. Dentro de esta categoría se incluye todos aquellos métodos destinados a la realización de pruebas de comportamiento galénico. Por último, la categoría 4 se refiere a los test destinados exclusivamente a la identificación de cualquier componente. (Ver Cuadro N°1)</p> <p>Cuadro N°1. Clasificación de las diferentes categorías y parámetros de validación según la USP</p>					
Parámetros de validación	Categorías				
	Categoría 1	Categoría 2		Categoría 3	Categoría 4
Prueba Límite Cuantitativo		Prueba límite Cualitativa			
Exactitud	Si	Si	*	*	No
Precisión	Si	Si	No	Si	No
Especificación	Si	Si	Si	*	
Límite de Detección	No	No	Si	*	No
Límite de Cuantificación	No	Si	No	*	No
Linealidad	Si	Si	No	*	No
Intervalo	Si	Si	*	*	No
Robustez	Si **	Si **	Si **	Si **	Si **
<p>*Puede ser necesario en función de la naturaleza del test.  ** Aunque la robustez se ha incluido aquí como un parámetro más de la validación, se recomienda realizar el estudio de robustez previo al inicio de la propia validación</p>					
Redactado por:		Revisado por:			Autorizado por:

Logo del laboratorio	Procedimiento Estándar de Operación (PEO)			Código:	
				Hoja 5 de 6	
Departamento de Producción					
<b>Título: PEO General de validación de métodos analíticos para determinar los residuos, posterior a la limpieza de equipos de fabricación farmacéutica</b> <sup>(8)(23)</sup>					
Vigente desde:		Sustituye:	Versión:	Vigente desde:	Sustituye:
PEO relacionado:			Fecha de aprobación:		
<p>4.6. Según la guía ICH Q2, los métodos analíticos se dividen en 3 categorías. Una primera categoría de ensayos de identificación, una segunda categoría que incluye la determinación de impurezas y productos de degradación que al igual que lo descrito en la USP se subdivide en ensayos cuantitativos y pruebas límite. La última categoría incluye todos los ensayos de valoración ya sea de contenido o de un ensayo de disolución. Al igual que sucede en lo descrito en la USP, para cada uno de estos ensayos se determinan los parámetros de validación. (Ver Cuadro N°2)</p> <p>Cuadro N°2. Cuadro N° Clasificación de la categorías de los ensayos y parámetros de validación de guías ICH</p>					
Parámetros de validación		Tipos de ensayos			Valoración Disolución Contenido
		Identificación	Impurezas		
			cuantitativa	Pruebas límite	
Exactitud		No	Si	No	Si
Precisión	Repetibilidad	No	Si	No	Si
	Precisión intermedia	No	Si	No	Si
Selectividad		No	Si	No	Si
Límite de Detección		No	No	Si	No
Límite de Cuantificación		No	Si	Si	No
Linealidad		No	Si	No	Si
Intervalo		No	Si	No	Si
Redactado por:		Revisado por:			Autorizado por:

Logo del laboratorio	Procedimiento Estándar de Operación (PEO)			Código:
				Hoja 6 de 6
Departamento de Producción				
<b>Título: PEO General de validación de métodos analíticos para determinar los residuos, posterior a la limpieza de equipos de fabricación farmacéutica</b> <sup>(8)(23)</sup>				
Vigente desde:	Sustituye:	Versión:	Revisión N°:	Copia N°:
PEO relacionado:			Fecha de aprobación:	
<p><b>5. Documentación</b></p> <p>La información obtenida se registra para su revisión y aprobación.</p>				
<p><b>6. Referencias</b></p> <p>1. Consejo de Ministros de Integración Económica (COMIECO). (2014) Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.39: 06 Productos Farmacéuticos. Validación de Métodos Analíticos para la Evaluación de la Calidad de los Medicamentos.</p> <p>2. International Conference Harmonisation. (2005). Validation of analytical procedures: text and methodology Q2. Estados Unidos.</p>				
Redactado por:	Revisado por:			Autorizado por: