

103  
240



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE QUIMICA**

**VALIDACION DE LA LIMPIEZA DE LOS EQUIPOS UTILIZADOS EN LA  
ELABORACION DE UNA CREMA DE USO TOPICO**

**TESIS**



**EXAMENES PROFESIONALES  
FAC. DE QUIMICA**

**RUTH PEREZ VARGAS  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

**1991**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

	pag.
<b>1. INTRODUCCION</b>	<b>1</b>
<b>2. GENERALIDADES</b>	
<b>2.1 Validación de procesos</b>	<b>3</b>
2.1.1 Razones para validar un proceso	5
2.1.2 Prerequisitos para la validación	8
2.1.3 Responsabilidades del comité de validación	10
2.1.4 Principios básico de validación	10
2.1.5 Pasos en la validación de procesos	11
2.1.6 Clases de validación	15
<b>2.2 Validación de limpieza</b>	<b>16</b>
2.2.1 Principios de limpieza	17
2.2.2 Clasificación de las técnicas de limpieza	18
2.2.2.1 Sistemas CIP	20
2.2.3 Elementos esenciales para validar los procedimientos de limpieza	24
2.2.4 Procedimientos de operación estándar para limpieza de equipo	24
2.2.4.1 Procedimientos de limpieza seriados y no seriados	25
2.2.5 Evaluación de la limpieza del equipo	26
2.2.5.1 Uso de modelos	26
2.2.6 Métodos de muestreo	28
2.2.7 Métodos de ensayo para fármaco residual	29
2.2.8 Consideraciones microbiológicas	30
2.2.9 Límites de limpieza	31
2.2.10 Criterios de validación	34
2.2.11 Revalidación	34
2.2.12 Protocolo de validación	35

<b>3. PROGRAMACION DEL PROYECTO</b>	
3.1 Plan de trabajo	37
3.2 Diagrama de actividades	39
3.3 Calendario de trabajo teórico y real	40
<b>4. DESARROLLO EXPERIMENTAL</b>	
4.1 Formulación de la crema	41
4.2 Diagrama de bloques del proceso de elaboración de la crema	41
4.3 Descripción del equipo utilizado en la elaboración de la crema	43
4.4 Responsabilidades de los departamentos involucrados en la validación	44
4.5 Método de limpieza	45
4.5.1 Evaluación del detergente	46
4.5.2 Agua empleada en la limpieza	47
4.5.3 Análisis de residuos a monitorear	48
4.6 Criterios de limpieza	
4.6.1 Criterio de limpieza química	48
4.6.2 Criterio de limpieza microbiológica	48
4.7 Establecimiento de límites de alerta y acciones a tomar	
4.7.1 Limpieza química nivel de alerta I	49
4.7.2 Limpieza química nivel de alerta II	50
4.7.3 Limpieza microbiológica nivel de alerta I	51
4.7.4 Limpieza microbiológica nivel de alerta II	52
4.8 Métodos de análisis	
4.8.1 Método de análisis químico	53
4.8.2 Método de análisis microbiológico	53
4.9 Pruebas realizadas	
4.9.1 Material y equipo	54
4.9.2 Pruebas preliminares	55
4.9.3 Pruebas de reto	
4.9.3.1 Prueba de reto químico	56
4.9.3.2 Prueba de reto microbiológico	56
4.10 Revalidación	57

<b>5. RESULTADOS</b>	
5.1 Resultados de las pruebas preliminares	58
5.2 Resultados de la validación	59
<b>6. CONCLUSIONES Y SUGERENCIAS</b>	
6.1 Conclusiones	63
6.2 Sugerencias	64
<b>7. BIBLIOGRAFIA</b>	
	66
<b>8. APENDICES</b>	
I. Procedimientos de limpieza de los equipos utilizados en la elaboración de la crema	68
II. Cálculo de concentración teórica de detergente en los equipos utilizados en la elaboración de la crema	79
III. Procedimientos de muestreo de los equipos utilizados en la elaboración de la crema	80
IV. Máquina lavadora Tomao F-150	97

## **CAPITULO UNO**

### **INTRODUCCION**

## 1. INTRODUCCION

Cada compañía farmacéutica se esfuerza para fabricar medicamentos de la mejor calidad. Para ello debe controlarse cada fase del proceso de manufactura y asegurar que las propiedades y características de calidad, eficacia y seguridad se matienen desde que se inicia hasta que se termina el producto.<sup>[1]</sup>

Tomando en cuenta que el equipo empleado en la producción farmacéutica es frecuentemente compartido para la preparación de diferentes productos; con potencias y acciones farmacológicas diferentes, es obvio que el riesgo de contaminación cruzada y microbiológica deba reducirse al mínimo mediante el uso de métodos de limpieza adecuados y reproducibles, ya que la vida del paciente puede peligrar con la administración de un producto contaminado.<sup>[2]</sup>

Por otra parte, la producción de medicamentos contaminados ocasiona grandes pérdidas de tiempo, mano de obra y dinero a la compañía. La mejor manera para asegurar la ausencia de contaminantes químicos o microbiológicos es no permitir que éstos puedan presentarse en el producto mediante el uso de procedimientos de limpieza validados.<sup>[1]</sup>

El presente trabajo tiene como objetivo establecer y validar los procedimientos de limpieza de los equipos utilizados en la fabricación de una crema de uso tópico cuyo principio activo es un antiinflamatorio esteroideal.

En el desarrollo del trabajo deberán considerarse algunos puntos:

- La naturaleza química del producto dificulta su eliminación del equipo, la crema es una emulsión aceite en agua con un alto porcentaje de grasas.
  
- En los equipos de fabricación de la crema, se elaboran

también otros productos que contienen antibióticos, vitaminas, antihistamínicos y antiinflamatorios. Esto implica un riesgo potencial de contaminación cruzada.

- Los niveles de limpieza deberán elegirse adecuadamente pues el producto está destinado para aplicación tópica en enfermedades como la psoriasis y dermatitis en las que el contacto inmediato de la piel dañada con microorganismos u otro fármaco residual afectarán gravemente.
- El costo y el tiempo empleado en el procedimiento de limpieza de los equipos deberá ser razonable.
- El método de limpieza deberá ser efectivo y reproducible.

Es importante mencionar que la validación del método de limpieza proporcionará a la compañía el cumplimiento con las buenas prácticas de manufactura, la prevención de contaminación del producto y el mejoramiento de la calidad del mismo.



**CAPITULO DOS**

**GENERALIDADES**

## 2. GENERALIDADES

### 2.1 Validación de procesos

Durante los últimos años, la práctica farmacéutica industrial ha iniciado el uso formal de nuevas técnicas cuya implementación le ha permitido transformar radicalmente el panorama de su desarrollo.

Así, mediante el empleo de técnicas matemáticas con una base teórica sólida se puede optimizar el diseño de nuevos medicamentos, la producción en masa y el control de los procesos productivos. Aunado a esto, el progreso de la tecnología mecánica ha provocado la invención de instrumentos y aparatos cada día más eficientes y precisos, que han sustituido a maquinaria voluminosa generalmente de operación manual cuyo funcionamiento y manejo requería un alto grado de supervisión.

Este progreso científico y tecnológico ha provocado cambios con miras a optimizar parámetros como costo y rendimiento.

Los resultados de la optimización pueden originar un método de fabricación más cercano a las condiciones ideales propuestas, usando diferentes parámetros de operación, o bien, aparatos e instrumentos modernos que ayuden a lograr las metas deseadas con menor esfuerzo y gasto; en este caso las variables dependientes consideradas fueron costo y rendimiento; pero en el caso de la industria farmacéutica existen otras variables dependientes como biodisponibilidad, estabilidad, pureza, potencia, esterilidad, uniformidad de contenido, etc; que deben considerarse como parámetros de primera importancia. Así cualquier cambio evolutivo realizado en un proceso de manufactura o en una formulación, no debe afectar las características de calidad propias del sistema farmacéutico en cuestión. Esto asume que el medicamento es diseñado empleando el método científico,

asegurando la interconstrucción racional de todas sus propiedades. Adicionalmente el diseño de ingeniería abarca desde la selección de materias primas, materiales de empaque, método productivo y técnicas de control de materiales, producto y proceso.

Es imperativo que el proceso de fabricación de un producto pueda ser reproducido lo más fielmente posible lote tras lote, por lo que es imprescindible operar y controlar a cada equipo de tal forma que efectue de manera óptima y predecible el trabajo para el cual fué diseñado. Por ello, la validez de un proceso de manufactura debe comprobarse originalmente y verificarse de manera continua. El proceso debe ser el inicialmente concebido o bien una alteración significativa del mismo y en todo caso debe dar como resultado un medicamento acorde a las especificaciones prescritas.

La comprobación, verificación y documentación de la efectividad y reproducibilidad de una técnica, una operación o un proceso se ha llamado "Validación".[3]

En contraste con la validación en general, la validación de procesos no siempre ha sido entendida, principalmente porque abarca todos los procesos farmacéuticos comenzando desde la manufactura de materiales primarios (materias primas y materiales de empaque), los procesos específicos de manufactura (granulación, mezclado, tableteado, etc.) hasta producción total del producto terminado. Los procesos farmacéuticos por este concepto son un proceso organizacional, mas bien que un proceso de manufactura restringido a un tiempo y lugar, esto hace que la Validación de Procesos sea una responsabilidad multidiciplinaria amplia para la compañía que la desee llevar acabo. La calificación de proveedores, la capacitación de personal, la documentación de lotes, los procedimientos de operación estándar, y otros mas, toman parte en el mismo proceso farmacéutico y también en las Buenas Prácticas de

manufactura (CGMPs) y en las Buenas Prácticas de Negocios (GBP).

El concepto de validación de procesos está definido por la FDA (Food and Drugs Administration) como: "La Validación de Procesos es un programa documentado que provee un alto grado de seguridad de que un proceso específico producirá consistentemente un producto con las especificaciones predeterminadas y los atributos de calidad apropiados. La validación de procesos es la identificación de todas las variables potenciales en un producto y en un proceso, que afecten la calidad; y el establecimiento de un programa para eliminar o controlar estas variables. El programa de validación de procesos se convierte en una amplia responsabilidad para la compañía mientras la calidad del producto dependa de tener bajo control los programas desde la adquisición de materiales hasta el empaque del producto. La validación de procesos está por tanto entrelazada con GMP's y GBP.[4]

#### **2.1.1 Razones para validar un proceso**

Hay varias razones para validar un proceso. La primera es que es un requerimiento regulatorio estipulado en las CGMP, las que establecen los mínimos requerimientos que un producto farmacéutico debe satisfacer.

Una sección de las CGMP subraya especialmente la validación de procesos: "Para asegurar la uniformidad e integridad de un lote de un producto farmacéutico, deben establecerse y seguirse procedimientos escritos que describan las pruebas y controles en proceso, que conduzcan al muestreo apropiado del material de cada lote.

Estos procedimientos de control establecen el monitoreo de la producción total y la validación de la ejecución de los procesos de manufactura, que pueden ser los responsables de causar variabilidad en las características del material

en proceso y del producto farmacéutico."

Estas regulaciones subrayan la necesidad de un programa de aseguramiento de calidad que provea confianza y seguridad en la calidad del proceso de manufactura y en los controles del proceso. Esta confianza puede asegurarse y verificarse únicamente por la validación del proceso. El punto focal en el establecimiento de esta confianza es el proceso y no el producto final. Las pruebas exhaustivas del producto terminado para demostrar conformidad con las especificaciones no son un sustituto adecuado para los controles del proceso y la validación del mismo.

El aseguramiento de calidad y las buenas prácticas de manufactura deben seguirse a la par, sin una no puede cumplirse con la otra.

Los principios de aseguramiento de calidad que deben seguirse por un fabricante de medicamentos son:

1°. Deben designarse las características del producto con visión a que el producto sea seguro, eficaz y tenga las restricciones adecuadas.

2°. La calidad no puede inspeccionarse o probarse en un producto. Las deficiencias en el producto designado o en el proceso de fabricación (y control) no pueden corregirse por la inspección y pruebas del producto final. No se justifica que usando procedimientos para la inspección y análisis del producto final se compensen las fallas en el equipo, instalaciones o personal que incurrieron para producir unidades defectuosas. Además no hay una manera exacta por medio de la cual pudieran segregarse todas las unidades defectuosas de un lote.

3°. Hay muchos factores que pueden afectar la calidad de un producto. Existen cuatro fuentes de error básicas en

la fabricación de un producto y son:

I) Materiales (materias primas y materiales de empaque)

- a) Diferentes proveedores del mismo material
- b) Diferentes lotes del mismo proveedor
- c) En un lote

II) Equipo e instalaciones

- a) Diferentes máquinas para el mismo proceso
- b) Diferencia en el ajuste de la máquina
- c) Desgaste
- d) Mantenimiento preventivo inadecuado
- e) Condiciones de trabajo inadecuadas

III) Procedimientos

- a) No claros y no específicos
- b) Inadecuados
- c) Negligencias
- d) Diferencias entre las plantas de fabricación

IV) Personal

- a) Capacitación inadecuada
- b) Falta de interés
- c) Deshonestidad, fatiga, negligencia o descuido
- d) Comunicación y cooperación deficientes

El 4° Principio de aseguramiento es que cada paso del proceso de manufactura pueda controlarse y provea así la seguridad de que el producto terminado satisficará los criterios de calidad designados. Esto da los fundamentos para validar el proceso. Así con los controles y pruebas en proceso designados y retos se puede asegurar que el proceso sigue el camino correcto y que el resultado neto es la uniformidad y reproducibilidad del lote.

El 5° Principio es que los resultados de las pruebas de un lote deben expresarse con los datos específicos, si es

posible indicar el resultado con números o de alguna forma medible para que los datos sean útiles para valorarse de acuerdo a las especificaciones predeterminadas. No debe utilizarse como resultado las palabras "aprobado" y "no aprobado" pues no se puede saber así, si un lote se encuentra en los límites de las especificaciones. [5][6]

Una razón mas para validar un proceso de fabricación es emplear la validación para lograr ventaja comercial. La validación debe reconocerse como beneficios comerciales tangibles. Entre los beneficios que una compañía puede obtener al realizar la validación pueden citarse:

- a) Incrementar lanzamientos de nuevos productos
- b) Reducción de rechazos y reprocesos
- c) Reducción de costos
- d) Evitar gastos de capital
- e) Menos quejas en fallas relacionadas al proceso
- f) Reducción de pruebas en proceso y en producto terminado
- g) Investigaciones mas rápidas y exactas en trastornos del proceso
- h) Mas rápido y confiable arranque de equipo nuevo
- i) Fácil escalamiento del trabajo de desarrollo
- j) Fácil mantenimiento del equipo
- k) Mejorar, por parte del empleado, el conocimiento del proceso
- l) Automatización mas rápida. [7]

Finalmente otra razón mas para validar un proceso es que el resultado de la validación es una calidad alta en un producto uniforme y reproducible. [5]

### 2.1.2 Prerequisitos para la validación

La preparación de un programa de validación puede comenzar solamente si se llenan algunos prerequisites, para iniciar

así con una base sólida.

El primer requisito es que exista un comité de alta dirección para proceder con la validación. Frecuentemente es difícil convencer al director del programa para que suministre los recursos necesarios para la validación del proceso, por esto es obligación de cada miembro del equipo de validación justificar la solicitud de recursos adicionales, subrayando que el bajo costo unitario del recurso redituará en la buena implementación del programa de validación del proceso y esto a su vez en el incremento de preferencia en el producto por el consumidor.

Otro prerequisite es que el proceso debe revisarse para simplificarlo y estandarizarlo en lo que sea posible, y así eliminar la influencia de factores que afecten el proceso. Es más factible controlar todas las variables, en un proceso simplificado a unos cuantos pasos, que en uno de múltiples pasos, que frecuentemente está hecho así por razones históricas más que por un buen desarrollo del proceso.

Un prerequisite más es que el equipo de proceso debe proveerse con los aparatos adecuados para calibrarlo, instalarlo y leer en él los parámetros de proceso críticos. La validación de procesos es inútil y es un gasto tiempo y dinero si no se tiene la posibilidad de cumplir con este prerequisite. Por ejemplo, no tiene sentido validar un proceso de secado sin calibrar primero los sensores de temperatura y verificar que el sistema de monitoreo de temperatura funcione adecuadamente. Cualquier desviación en estos instrumentos da otro perfil de secado. En cambio, un equipo de secado verificado y calibrado reditúa en un proceso de secado reproducible como se establece y prueba en la validación del proceso.

También ha de subrayarse que el éxito de la validación de



procesos depende de la calidad de las instrucciones de fabricación: ¿Cómo puede validarse un proceso que diga en un paso "mezclar hasta homogenizar a velocidad media", en lugar de "mezclar 10 minutos a 600 rpm"?[4]

### 2.1.3 Responsabilidades del comité de validación

Dado que en un proceso farmacéutico intervienen varios departamentos para lograr la producción del medicamento es necesario que estos departamentos conformen el grupo o comité de validación. Así pues, éste debe estar formado por miembros de Aseguramiento de calidad, Producción, Control de calidad, Tecnología farmacéutica e Ingeniería.

La responsabilidad de la validación a cargo de estos departamentos presupone conocimiento, experiencia y entusiasmo por parte de cada uno de los miembros del equipo.[8]

### 2.1.4 Principios básicos de la validación del proceso

Fundado en los requerimientos regulatorios y acorde con Aseguramiento de calidad el 1er principio de validación de procesos es designar un protocolo de "Qué hacer" y "Cómo hacer esto". Deben monitorearse variables del proceso y variar solo una de ellas en un tiempo para que su efecto pueda evaluarse. Deben efectuarse lotes de prueba que pueden incluir los mas severos retos o desafíos al sistema.

El 2º principio de validación de procesos es establecer la variación de parámetros de proceso que pueden permitirse en una corrida de un lote individual. Esto se verifica por 3 corridas de lotes y se evalúan los resultados para establecer los estándares del producto. Las especificaciones de los componentes del producto pueden dar una guía para evaluar si los materiales son apropiados. Sin embargo, si no es posible

identificar las variaciones a las especificaciones se incurrirá en lotes defectuosos o con fallas.

El 3er principio básico es que extensivas pruebas de producto terminado no son suficientes para asegurar la calidad del producto. El proceso de fabricación y control de éste, deben retarse para proveer controles, pruebas y especificaciones en proceso adecuadas, sumadas éstas a las especificaciones del producto terminado. [6]

#### 2.1.5 Pasos a seguir en la validación de procesos.

El 1er. paso para la validación de procesos de productos farmacéuticos es verificar que la operación básica de fabricación esté calificada. Es necesario la existencia de procedimientos que aseguren el cumplimiento con las CGMP; esto es, un sistema de procedimientos de operación estándar que cubra áreas tales como recepción de materias primas y materiales, un programa de estabilidad, limpieza, mantenimiento, calibración y personal.

El 2º paso es establecer las características medibles que describan el producto. Cada característica tendrá una prueba y una especificación; por tanto el resultado de la prueba indicará si el lote será fabricado como se espera.

Algunas características típicas del producto son:

- a) Físicas: tamaño, color, forma, pH, análisis térmico, gravedad específica.
- b) Químicas: potencia y pureza de los activos, productos de degradación.
- c) Microbiológicas: límites, esterilidad.

El 3er. paso es establecer las especificaciones para materias primas, materiales de empaque, producto en proceso y producto terminado. Las especificaciones son rangos de

variación que son permisibles, asignadas a las características del producto basadas en pruebas y retos. Son empleadas para prevenir fallas en lotes, entendiéndose que las variaciones pueden ocurrir normalmente en un proceso de manufactura; lo que implica que si una especificación individual no es satisfecha no necesariamente se rechaza el lote. Así pues, las especificaciones permiten asegurar la uniformidad y reproducibilidad en un lote de un producto.

Un elemento vital en la validación de procesos es poner suficientes controles de proceso, con pruebas y especificaciones en proceso apropiadas; para dar la seguridad de que cada lote del producto permanece bajo control y con las especificaciones establecidas.

Algunos controles de proceso para la encapsulación de cápsulas de gelatina blanda o "softgels" son, por ejemplo: velocidad de rotación del molde, temperatura de fusión de la gelatina, espesor de la capa de gelatina y humedad relativa del área de encapsulado. Las pruebas en proceso incluyen verificación de peso de llenado y espesor de la pared.

Esto lleva al 4º paso en validación, el cual es el establecimiento de procedimientos de fabricación y retos del proceso de manufactura. Previamente el equipo y el proceso han sido implementados, las especificaciones del producto se han establecido y el equipo ha sido calificado para satisfacer los requerimientos de operación tales como velocidad de movimiento, temperatura y presión. También debe describirse un protocolo de validación que incluya la lista de los parámetros a retar. Algunos parámetros de proceso se enlistan a continuación:

I) Equipo .

- a) Material de construcción en la superficie de contacto con el producto
- b) Procedimiento de sanitización
- c) Agentes de limpieza

- d) Control de temperatura y variaciones
- e) Control de presión y variaciones
- f) Control de velocidad y variaciones
- g) Esterilización

II) Personal e instalaciones

- a) Temperatura del aire
- b) Humedad
- c) Circulación del aire
- d) Presión diferencial del aire
- e) Sanitización, control microbiano y de partículas
- f) Calidad del aire
- g) Calidad del agua

III) Calibración

- a) Balanzas
- b) Aparatos de medición de volumen
- c) Manómetros
- d) Termómetros
- e) Velocidad de movimiento (en mezcladores, centrifugas)
- f) pHmetros

IV) -Componentes

- a) Calidad del agua
- b) Diferentes proveedores
- c) Diferentes lotes del mismo proveedor
- d) Variaciones en un mismo lote
- e) Lavado, secado y esterilización de contenedores
- f) Lavado, secado y esterilización de sellos
- g) Integridad del contenedor y sello

V) Proceso de manufactura

- a) Peso o volumen
- b) Temperatura
- c) Presión
- d) Tiempos de mezclado

- e) Velocidades de mezclado
- f) Método de mezclado
- g) pH
- h) Limitaciones de tiempo
- i) Control microbiológico
- j) Condiciones de almacenamiento del producto

VI) Acondicionado (Llenado y empaquetado)

- a) Temperatura del producto
- b) Velocidad de línea
- c) Peso o volumen de llenado
- d) Limitaciones de tiempo
- e) Control microbiológico

VII) Esterilización

- a) Biocarga
- b) Carga de la cámara

VIII) Laboratorio

- a) Pruebas físicas
- b) Pruebas químicas
- c) Pruebas microbiológicas
- d) Pruebas en proceso

Después de que el proceso entero y sus controles han sido retados, el producto terminado muestra ajustarse a todos los controles y pruebas en proceso y a la estabilidad del mismo, el proceso está validado. Sin embargo hay dos pasos mas que deben seguirse.

El 5º paso en la validación es la necesidad de revalidar en caso de que un cambio significativo pudiera ocurrir en el proceso validado. Deben tomarse medidas que permitan que cualquier cambio significativo del proceso pueda reconocerse y ubicarse rápidamente. Estas medidas para los cambios de

control pueden aplicarse a las especificaciones, fórmulas, equipo, procedimientos de operación estándar, condiciones ambientales, proveedores, o cualquier otro aspecto del sistema del proceso que potencialmente tenga efecto sobre él y por tanto sobre la validación.

El 6° paso incluye todo lo relativo a documentar cada una de las etapas de validación y las manufacturas subsecuentes del producto. El archivo de documentación es necesario para cumplir con las CGMP. [5][6]

#### 2.1.6 Clases de validación

Existen tres clases de validación de procesos. Las tres deben conducirse de acuerdo a un plan escrito en forma de protocolo, plan de acción o procedimiento.

##### 1) Validación prospectiva

Es el establecimiento de la evidencia documentada que demuestra que un sistema hace lo que tiene por objeto hacer, basado en un protocolo preplaneado.

La validación prospectiva se usa generalmente en procesos de esterilización.

##### 2) Validación concurrente

Es el establecimiento de la evidencia documentada que demuestra que un sistema hace lo que tiene por objeto hacer basado en información generada durante la implementación actual del proceso.

Esta clase de validación es usual en ciertas situaciones excepcionales, tales como una escala inicial de un proceso de fabricación, en lotes de reproceso y en operaciones tempranas de un proceso continuo.

### 3) Validación retrospectiva

Es el establecimiento de la evidencia documentada que demuestra que un sistema hace lo que tiene por objeto hacer, basado en la revisión y análisis de información histórica.

La validación retrospectiva puede aplicarse a lo largo del ciclo de vida entero de cualquier proceso farmacéutico que no sea un proceso de esterilización.[9][10]

## 2.2 Validación de limpieza

Si se observan la mayoría de los procesos farmacéuticos no estériles, una fase de estos procesos a la que casi siempre se le había dado poco valor, es el proceso de limpieza. Sin embargo, en los últimos años las autoridades de salud han comenzado a enfocarse en la reproducibilidad y validación de limpieza.

Los fármacos actuales están convirtiéndose cada vez más potentes y tienen efectos farmacológicos más fuertes, por consiguiente, pequeñas cantidades en forma de trazas del producto pueden tener efectos fisiológicos significativos. Dado que en un mismo equipo pueden fabricarse diferentes productos farmacéuticos se presenta un riesgo potencial de contaminación cruzada.

Otra razón importante para efectuar una limpieza adecuada son las especificaciones estrictas que están definidas por los niveles de contaminación microbiológica o límites microbiológicos de cada producto farmacéutico. Debe considerarse que el medicamento está destinado a pacientes que no pueden permitir el contacto con microorganismos pues su vida puede peligrar.[2]

Un procedimiento de limpieza se considera validado cuando su efectividad ha sido probada con un programa documentado,

proporcionando así, un alto grado de confiabilidad.

Al efectuar el procedimiento adecuadamente se obtiene un nivel de limpieza predeterminado, que es verificado por pruebas químicas y microbiológicas específicas. [1]

### 2.2.1 Principios de limpieza

Los principios de limpieza dependen principalmente de 4 factores, éstos contribuyen en proporciones iguales a la acción total de la limpieza, pero con ciertos límites; si uno de estos factores es incrementado y otro es disminuido, para equilibrar la acción, se puede ocasionar un decremento en la acción total de la limpieza.

#### 1) El factor térmico

Está relacionado con la temperatura de la solución de limpieza, temperaturas altas favorecen la capacidad de la solución de limpieza para disolver la suciedad.

#### 2) El factor mecánico

Remueve la suciedad por acción cortante tal como el cepillado manual o el choque de partículas de agua a alta velocidad ocasionado por un sistema de limpieza automático a alta presión.

#### 3) El factor químico

Comunmente conocido como detergencia. Los detergentes están compuestos por una mezcla de surfactantes, secuestrantes y reguladores de pH, todos ellos fuerzan a las partículas de suciedad para que se liberen de la superficie de contacto y migren a la solución de limpieza por complejación química y disolución.

#### 4) El tiempo

Es necesario para permitir que la solución de



limpieza ejerza la acción completa.

Se ha mostrado que la remoción de partículas de suciedad por unidad de superficie, representada contra el tiempo sigue una reacción de primer orden y depende de la clase de suciedad, de la actividad y concentración del detergente, la acción mecánica, la temperatura y el terminado de la superficie a limpiar. También hay una gran diferencia en la limpieza si la suciedad está seca o no, por esto se recomienda limpiar inmediatamente después de procesar el producto. [2]

En adición a esto, una superficie con un mal terminado puede ocultar suciedad y microorganismos en valles y picos microscópicos, provocando ésto dificultad para remover estas partículas de suciedad. Las superficies de acero inoxidable que se emplean mas frecuentemente en la fabricación de equipo farmacéutico pueden tener terminados tales como el tipo sanitario, espejo y electropulido, todos ellos con con diferentes rugosidades de superficie. Se han hecho estudios que indican que el terminado de elección para equipo farmacéutico es el de electropulido (con valores de rugosidad de 0.18 a 0.22  $\mu$ ) pues éste tiene menos partículas, resiste mas a la corrosión y por tanto tiene una limpieza mejor. [11]

### 2.2.2 Clasificación de técnicas de limpieza

Las técnicas de limpieza pueden clasificarse en 6 grupos:

#### 1) Manual

La limpieza manual es todavía la técnica mas empleada; sin embargo su principal desventaja es la variabilidad en la eficiencia de la limpieza, que depende totalmente de la motivación y disciplina del operador que la realice.

2) Con vapor

Esta limpieza está basada en la inyección de grandes volúmenes de vapor (140 °C, 350 L/hr) mezclado con un detergente en concentraciones de 0.5 a 1.0 %.

3) A alta presión

Esta clase de limpieza usa presiones de varios cientos de bars para rociar o asperjar la solución de limpieza sobre el objeto. El efecto de la limpieza se da por la acción mecánica del choque de las gotas asperjadas sobre la superficie.

4) Con espuma

Se realiza por la formación de una capa de espuma sobre la superficie a limpiar. Después de un cierto período de tiempo (5-15 min), la espuma es removida mediante un enjuague con agua. El efecto de limpieza se origina del efecto combinado de la acción química del detergente y el tiempo.

5) Fuera del sitio (COP)

Es la limpieza de partes desarmadas del equipo, en un tanque especial de lavado, donde el agua y la solución de limpieza son recirculadas por una bomba centrífuga a través de la salida y entrada del tanque. La limpieza puede automatizarse dando un alto grado de reproducibilidad. La COP se usa generalmente para partes de equipo que no pueden limpiarse armadas.

6) En el sitio (CIP)

Es la limpieza de un equipo por recirculación controlada de agua, soluciones de limpieza y/o soluciones desinfectantes, sin desarmar el equipo. [2]

Desde el punto de vista de la validación, no hay diferencia fundamental entre estas clases de limpieza, y

tampoco es superior alguna de ellas con respecto a otra; en todos los casos, el método de limpieza debe demostrar que se producen consistentemente los niveles deseados de limpieza [12].

### 2.2.2.1 Sistemas CIP

Los sistemas CIP han comenzado a implementarse en las industrias farmacéuticas que desean tener equipos de manufactura cerrados e integrados totalmente; esto para proteger al producto de contaminación cruzada y microbiológica y para reducir también el riesgo de exposición al producto por parte del operario. Dado que la limpieza manual de sistemas cerrados es imposible en la mayoría de éstos, la limpieza CIP es la mejor opción.

El diseño de un sistema CIP puede variar desde una simple bomba de recirculación nivelada y conectada con el equipo a lavar, hasta la implementación de un sistema computarizado con tanques para la preparación y almacenamiento de soluciones de limpieza, monitoreo de concentración de detergente, control de temperaturas, etc.

Los prerequisites mas importantes para tomarse en cuenta para el diseño de una instalación CIP son:

#### 1) Reproducibilidad

Esta puede llevarse a cabo por estandarización, instrumentación y automatización de todos los parámetros importantes: temperatura (control y estandarización), tiempo (cronómetros), presión (bombas, posiciones de válvulas y tubos) y concentración de detergente (control y monitoreo de la concentración del detergente basado en la medición de conductividad).

2) Flexibilidad

Es necesaria para el establecimiento del ciclo de limpieza y la posibilidad de usar las mismas instalaciones del CIP para diferentes clases de equipos contaminados con diferentes productos. La automatización por computadora ofrece la posibilidad de adaptar parámetros de "software" para cada producto y cada equipo en un programa específico de limpieza.

3) Seguridad

Los programas CIP ofrecen condiciones estrictas de concentración de detergente, presión y temperatura de la solución de limpieza; la seguridad para el operario y el equipo es primordial y se realizan por el diseño propio del sistema (tuberías ensambladas, válvulas de seguridad, etc) y por la implementación de algunas medidas de seguridad en el "software".

4) Efecto mecánico de limpieza

En las fases de prelavado se desea un buen efecto mecánico que sumado con el efecto químico del detergente eliminen todos los residuos importantes de producto.

5) Efecto de baño

Es un balance en la entrada y salida de la solución de limpieza usando un suministro de bombeo de mas baja capacidad que el bombeo de retorno; esto es para evitar la limpieza insuficiente del fondo del recipiente que se está lavando, por acumulación de la solución de limpieza en el fondo del mismo.

6) Ingeniería de acuerdo a las buenas prácticas de manufactura

Las instalaciones del CIP deben tratarse como una unidad de producción farmacéutica con las

especificaciones y terminados sanitarios de los componentes del sistema (válvulas, filtros, bombas, etc) de acuerdo a las GMP's.

#### 7) Uso de diferentes sistemas

En un sistema CIP pueden emplearse sistemas simples, sistemas de re-uso y sistemas multiusos; esto es de acuerdo a si la solución de limpieza se prepara para cada lote de un ciclo de limpieza y no se recupera; si la solución de limpieza es recuperada en un tanque especial y vuelve a utilizarse; o si la recuperación de la solución de limpieza se realiza por una técnica llamada separación de fase en la que mediante conductividad la parte sucia se separa de la parte limpia de la solución para volver a utilizar ésta última.

#### Ciclo de limpieza de un sistema CIP

Un ciclo de limpieza en un sistema CIP debe ser eficiente, reproducible y económico. Cada ciclo varía de acuerdo al producto y equipo a lavar, pero en general los pasos secuenciales son:

##### 1) Prelavado

Es un lavado ligero con agua caliente para remover los residuos fijados. El agua caliente está definida como agua con temperatura mas alta de 65°C. A estas temperaturas el posible crecimiento microbiano es minimizado.

##### 2) Lavado

Esta fase consiste en un lavado, seguido por un remoje y un lavado con solución detergente, ésto es para remover y disolver residuos del producto. Durante la fase de remojado los agitadores u homogenizadores

pueden ponerse en marcha para facilitar su limpieza.

3) Lavado intermedio

Es un lavado con agua caliente del tanque de recuperación, seguido por un lavado con agua caliente del tanque de agua fresca, para remover los residuos del primer lavado.

4) Desinfección

Este lavado se realiza con una solución para desinfectar el sistema. Este lavado es opcional porque:

- Puede ser innecesario desinfectar, cuando se muestre que no hay contaminación microbiana mínima durante la limpieza.
- La desinfección involucra nuevamente una contaminación del sistema por la introducción del desinfectante.
- El uso del desinfectante puede promover la resistencia microbiana.

5) Enjuague final

Este es un lavado con agua caliente fresca para remover los residuos de detergente o desinfectante. Y también es el lavado de seguridad para los casos donde la supuesta limpieza, después del lavado intermedio, no se ha obtenido.

6) Secado

Se hace por la evaporación de los restos de agua, usando la combinación de vacío y calor latente del equipo después del enjuague final con agua caliente, o con aire comprimido caliente.<sup>[2]</sup>

### 2.2.3 Elementos esenciales para validar los procedimientos de limpieza

Hay varios elementos esenciales para validar un procedimiento de limpieza de un equipo, los mas importantes son:

- 1) Establecer un procedimiento de operación estándar específico, para la limpieza de cada pieza del equipo, para cada producto a ser manufacturado con ese equipo.
- 2) Un procedimiento para determinar el nivel de limpieza alcanzado.
- 3) Métodos de muestreo y ensayo con una sensibilidad adecuada para analizar los niveles de fármaco residual y crecimiento bacteriano.
- 4) Límites residuales y microbiológicos realistas para el equipo.
- 5) Un criterio de validación para considerar validado el procedimiento de limpieza.
- 6) Un programa de revalidación del procedimiento validado.  
[1][13]

### 2.2.4 Procedimientos de operación estándar para limpieza de equipo

Un elemento vital de la validación de procesos es el procedimiento de operación estándar escrito; éste debe ser específico para la limpieza de cada pieza del equipo y contener los suficientes detalles para capacitar a cada operario para limpiar el equipo de una manera reproducible.

Deben tomarse las medidas necesarias para verificar que cada paso del procedimiento de limpieza se realice en la secuencia que marca éste y así la limpieza pueda documentarse.

Los procedimientos deben especificar puntos tales como:

- Agentes de limpieza y concentraciones a las que se usan éstos
- El volumen y temperatura del agua a emplear
- El tiempo en el cual el agua de lavado debe recircularse o agitarse en el equipo
- El producto para el que está destinado el procedimiento de limpieza de equipo
- Si es un procedimiento de limpieza seriado; que se usa cuando una serie de lotes del mismo producto son fabricados consecutivamente; o si es un procedimiento de limpieza no seriado, que se usa periódicamente al final de una serie de lotes que dejen un nivel específico de residuos o en el cambio de producto a fabricar en ese equipo.<sup>[1]</sup>

#### 2.2.4.1 Procedimientos de limpieza seriados y no seriados

Los procedimientos de limpieza seriados son usados entre lotes del mismo producto, manufacturado en un periodo de una semana o mas; usualmente son abreviaciones de procedimientos de limpieza no seriados, debido a que no se requiere de una limpieza profunda y, generalmente se requiere que el equipo sea lavado y enjuagado con agua purificada. Estas medidas dejan esencialmente libre de cualquier producto visible.

Si el equipo es usado para pasos de un proceso libre de humedad, tales como molido, tamizado, mezclado, etc., es mas prudente secar el equipo con vacío, para evitar que el agua pueda promover el crecimiento de bacterias. En estos casos, el problema no es traspasar una pequeña cantidad del producto



de un lote a otro, sino el daño real al producir material con elevadas cuentas bacterianas.

Los procedimientos de limpieza no seriados son mas rigurosos y están designados para limpiar el equipo bajo un nivel específico de material residual dejado en el equipo, así mismo el nivel microbiológico debe satisfacerse con la limpieza del equipo. [1][12]

#### 2.2.5 Evaluación de la limpieza del equipo

Para evaluar la efectividad de un procedimiento de limpieza se requiere determinar la cantidad total de fármaco residual y el número de microorganismos que pueden concebiblemente encontrarse en el sistema después de realizada la limpieza.

Tomando en cuenta que existen relativamente pocos productos que contienen solo un principio activo y que pueden encontrarse otros residuos tales como el detergente, productos de degradación del principio activo y excipientes, es necesario determinar que tipo de compuestos será monitoreado para establecer la efectividad de la limpieza. Elegir el mejor método para esta determinación depende también del tipo de equipo involucrado. [1][12]

##### 2.2.5.1 Uso de modelos

En algunas circunstancias; por ejemplo para equipo destinado a la fabricación de varios productos; es una necesidad práctica limitar la cantidad de análisis a realizar, ya que es difícil manejar un número muy grande de muestras de las posibles combinaciones de equipo y productos elaborados en éste. El validar cada combinación tendría un costo elevado y en el caso de que los recursos técnicos sean

escasos no sería juicioso hacerlo. En consecuencia, se necesitan juicios racionales para hacer que un ingrediente o un pieza del equipo puedan usarse para representar otras.

1) Modelo de compuestos y productos

Es posible seleccionar un compuesto o un producto que pueda representar a otro al ser removido del equipo usando métodos similares de limpieza. Para esto se puede considerar la solubilidad del compuesto, estructuras similares, comportamiento térmico similar, semejante matriz de la forma farmacéutica, potencias similares y grado de dificultad para la limpieza. Algo que frecuentemente se hace es la situación llamada "el peor caso" en la que se selecciona un compuesto que pueda indicar que es el mas difícil de limpiar; para demostrar la efectividad de la limpieza se usa el método que está siendo validado, a la par, con un compuesto o producto que sea el mas fácil de limpiar.

2) Modelo de equipo y materiales

Una aproximación similar se puede usar al limitar el número de análisis y equipo requerido para establecer un programa de limpieza validado. La mayoría del equipo de proceso en la industria farmacéutica es acero inoxidable y similitudes en la forma, tamaño y propósito funcional pueden permitir extrapolaciones de datos para cubrir varias piezas de un equipo que utilice el mismo procedimiento básico de limpieza. También pueden usarse argumentos como "el peor caso" para limitar el análisis de piezas de un equipo que sea particularmente difícil de limpiar.[12]

### 2.2.6 Métodos de muestreo

Hay muchas propuestas válidas para obtener muestras para análisis de residuos después que el método de limpieza se ha empleado. Su uso varía dependiendo de las circunstancias.

#### 1) Muestreo con esponja

En este método se usa una esponja impregnada de un solvente, en el cual es soluble el residuo, con la que se limpia un área determinada de la superficie del equipo. La exhaustividad con la que debe limpiarse la superficie a muestrear, se determina en estudios independientes que demuestren la habilidad para recobrar los residuos de la superficie de contacto. El solvente se extrae de la esponja y se analiza para determinar la cantidad de residuo. La cantidad total de material contenido en la pieza del equipo se calcula basado en el área de contacto conocida.

#### 2) Muestreo con enjuagues

El análisis de un enjuague final para análisis de niveles residuales es otro método usual. Este método es apropiado cuando se hace subsecuentemente el producto en el mismo equipo y se utiliza el mismo solvente (ejem. agua). El volumen de este enjuague final es determinado exactamente para que la cantidad total de residuo en la pieza del equipo se calcule de la cantidad encontrada en la alícuota de la muestra del enjuague. La ventaja de este método es que es sencillo y confiable analíticamente.

#### 3) Muestreo de pseudoproductos

Este método puede usarse para determinar cuantos residuos de superficie del equipo se han obtenido através del desgaste de éste ocasionado por las manufacturas sucesivas de productos. Estos

pseudoproductos resultantes del carácter abrasivo de algunas formulaciones son procesados en la elaboración del siguiente lote y para validar el método de limpieza es necesario utilizar varias de éstas formulaciones para determinar cual es la que ocasiona mayor abrasividad.

En éste método se toma una alicuota del lote manufacturado, se analiza y se determina la cantidad total de pseudoproducto en el lote fabricado. Este método es analíticamente complejo y puede fallar en términos de exactitud; por tanto no se recomienda excepto en circunstancias especiales. [12]

#### 2.2.7 Métodos de ensayo para fármaco residual

En la mayoría de los casos, existen métodos analíticos que pueden modificarse para convertirse en los métodos de ensayo del fármaco residual por analizarse en la validación. Puesto que la cantidad de fármaco presente en el material que se analiza es muy baja, se requieren suficientes cambios en el método analítico para superar el efecto de dilución y la interferencia de otros compuestos que en el método inicial no se encontraban presentes.

Los materiales que deben analizarse para fármaco residual son los solventes como agua purificada, agua purificada con soluciones acuosa ácidas o alcalinas, solventes no acuosos como metanol e isopropanol, y el solvente empleado en el muestreo con esponja.

Estos métodos de análisis para estos materiales no necesitan ser indicadores de estabilidad, pero deben ser capaces de detectar el fármaco en cuestión y el principal posible producto de degradación, a niveles lo suficientemente bajos para dar la información requerida.

Los niveles a los cuales generalmente se determina el fármaco residual son niveles que pueden significar un riesgo

de seguridad. [1][12]

### 2.2.8 Consideraciones microbiológicas

Es necesario tomar precauciones al diseñar y evaluar los procedimientos de limpieza para evitar problemas asociados con la contaminación microbiológica. En los sistemas no estériles siempre hay una variedad de microorganismos esperando condiciones favorables de humedad, temperatura y nutrientes necesarios para multiplicarse y causar problemas. Una de tales precauciones es realizar la cuenta microbiana en el agua potable y en el agua purificada utilizadas en el enjuague el equipo. El uso de un enjuague acidificado detiene el crecimiento bacteriano y remueve cualquier capa que exista en la superficie del equipo y que pueda albergar microorganismos.

Es importante también, que el equipo se seque a conciencia inmediatamente después de su limpieza; las válvulas bombas, filtros, molinos y puntos poco accesibles en tuberías pueden causar problemas si no se manejan adecuadamente.

Algunos equipos pueden requerir una serie de enjuagues antes de fabricar un producto para evitar la introducción de un número indeseable de microorganismos que se hallan desarrollado durante el manejo del equipo.

La validación de un procedimiento de limpieza con respecto a su efectividad desde el punto de vista microbiológico es difícil por las limitaciones que presentan los análisis microbiológicos. Las aplicaciones estadísticas no son prácticas en el muestreo e interpretación de los resultados de tales análisis. Sin embargo, un programa de extensivos análisis del equipo durante la validación no solo da la

la información básica de los aspectos microbiológicos del sistema también señala las áreas y situaciones que requieren atención especial y monitoreos periódicos. [1]

### 2.2.9 Límites de limpieza

Antes que la efectividad de un procedimiento de limpieza pueda evaluarse es necesario definir la palabra limpio. Con la tecnología común es posible detectar compuestos químicos a niveles muy bajos. La limpieza del equipo a estos niveles puede requerir esfuerzos heroicos y probablemente necesitar del uso de equipo exclusivo para cada producto. Para productos tales como las penicilinas, este esfuerzo debe garantizarse por la sensibilidad que algunas personas presentan a estos fármacos. Sin embargo para la mayoría de los productos una especificación menos rigurosa es aceptable.

Algunas consideraciones para tomarse en cuenta en el establecimiento de límites residuales de procedimientos individuales de limpieza son:

- Los límites deben ser prácticos y factibles para ese procedimiento de limpieza.
- Los límites deben ser verificables por la metodología analítica existente en la empresa.
- Los límites deben ser considerados seguros y aceptables, y estar de acuerdo a límites residuales especificados para algunas sustancias empleadas en alimentos.

En la siguiente lista se muestran algunos límites permitidos para aditivos utilizados en alimentos. (CFR 21 parte 193)

Compuesto	Uso	Alimento afectado	Límite(ppm)
Acetato	insecticida	pasas	12.0

Compuesto	Uso	Alimento afectado	Límite(ppm)
Benomyl	fungicida	pasas	50.0
DDT	insecticida	aceite de soya	6.0
Diquat	herbicida	papas fritas	0.5
HCN	fumigante	cereal	125.0
HCN	fumigante	cocoa	200.0
Malation	herbicida	pasas	12.0
Piretrinas	insecticida	cereales	1.0

Esta última consideración para establecer los límites de limpieza puede hacerse porque la cantidad de fármaco ingerido o aplicado es significativamente menor que la cantidad de alimento que puede comerse. Este concepto se conoce como "De minimis" y se fundamenta al decir que bajo ciertos niveles residuales de fármaco, éste no tiene efecto biológico medible aunque sea analíticamente detectable. No obstante, para la elección de los límites debe tomarse en cuenta la potencia del fármaco involucrado y el peligro que pueden significar los niveles permisibles para los consumidores.

En la manufactura de productos estériles y no estériles deben tomarse estándares microbiológicos apropiados. En cuanto al monitoreo microbiológico para ambientes de manufacturas no estériles; Dell ha sugerido como guía general, que el equipo de producción, que está en contacto directo con el producto, sanitizado adecuadamente debe tener un límite para bacterias de menos de 2 unidades formadoras de colonias por centímetro cuadrado y para hongos menos de 1 UFC/cm<sup>3</sup>. [1][12]

#### Criterios para límites

Para mostrar lo difícil que es elegir los límites de limpieza se pueden considerar 2 posiciones extremas, una es la limpieza cuantitativa y la otra la limpieza visual.

Una perspectiva científica para los límites es la limpieza cuantitativa, al respecto pueden considerarse:

- a) Establecer en colaboración con autoridades médicas y toxicológicas la dosis, mas baja a la cual son esperados los efectos terapéuticos y tóxicos por la introducción de material residual, esto sobre una base crónica o aguda.
- b) Superposiciones de un factor de seguridad apropiado, ejemplo 10x o 100x.
- c) Calcular los niveles de material residual a los puede ser tolerado en cada pieza del equipo; en caso de que se le encuentre después de elaborar otro producto.

El criterio de limpieza visual puede sonar insofisticado y no cuantitativo pero se ha llevado a la práctica y ha mostrado dar buenos resultados. Los niveles residuales tolerables por medio de una observación visual de la limpieza se han detectado cuantitativamente en un análisis posterior resultando satisfactorio este criterio. Sin embargo para sustancias extremadamente potentes o tóxicas debe tenerse sumo cuidado para elegirlo.

Otro criterio que puede tomarse para establecer los límites es asumir que los residuos serán diluidos, antes de poder detectarlos, por las subsecuentes manufacturas de producto en el mismo equipo. Si nos enfocamos a la uniformidad de contenido que un proceso puede dar al producto, parece razonable tomar este criterio para elegir límites.[12]



### 2.2.10 Criterios de validación

Para verificar la efectividad de un procedimiento de limpieza se requiere la documentación de los resultados de las pruebas relevantes. La confiabilidad de un procedimiento debe soportarse por la evidencia documentada. Esta evidencia puede proporcionarse por la realización, en 3 sucesivas ocasiones, de los niveles de limpieza del equipo especificados en el protocolo. Una falla en estos requerimientos puede necesitar una revisión del procedimiento de limpieza y en los límites residuales estipulados. Modificaciones en el procedimiento o cambios en los límites para hacerlos más realistas requieren también de tres sucesivas limpiezas para considerar validado el procedimiento. [1]

### 2.2.11 Revalidación

La frecuencia con la cual el procedimiento de limpieza ha de revalidarse depende de varios factores. En productos líquidos y semisólidos; especialmente los que son propensos al desarrollo microbiano; la revalidación probablemente deba realizarse cada año o más frecuentemente como lo indique un historial que se haya establecido para el producto. Para productos sólidos, particularmente los que involucren un proceso de secado, si la validación y subsecuente revalidación establecen un amplio margen de seguridad, la revalidación puede realizarse menos frecuentemente.

La revalidación debe conducirse si hay cambio en el equipo o en su configuración, si se hacen cambios significativos en la formulación, si existen cambios en el procedimiento de operación estándar de limpieza del equipo. La revalidación también debe considerarse cuando ocurran cambios de personal, o más aún, si el personal no es exclusivo de un

área particular; el acatamiento del procedimiento de operación estándar debe monitorearse periódicamente.<sup>[1]</sup>

### 2.2.12 Protocolo de validación

Un buen protocolo (un protocolo que está claramente escrito y ha sido revisado y aprobado por personas técnica y científicamente competentes) es una buena garantía que el procedimiento de operación será validado cuando los estudios de validación se completen. El protocolo esencialmente explica con detalle el procedimiento y documentación del mismo. Si ocurren cambios en el equipo o en la configuración del mismo, el procedimiento de limpieza validado se tornará en inefectivo.

El protocolo debe:

- Describir el equipo con detalle para que cualquier cambio pueda notarse y se facilite la revalidación.
- Describir en detalle los procedimientos seguidos en la determinación de los límites de limpieza (químico y microbiológico) para asegurar la efectividad del procedimiento de limpieza.
- Especificar los niveles aceptables de limpieza, que sean confiables y reproducibles. El nivel de limpieza debe ser razonable y seguro, éste variará dependiendo de la potencia del fármaco y del uso del producto en el cual puede potencialmente encontrarse.
- Debe incluir los métodos de análisis para muestras de contenido de fármaco residual y nivel de microorganismos.
- Debe especificar el criterio con el cual el procedimiento de limpieza fue juzgado con respecto a

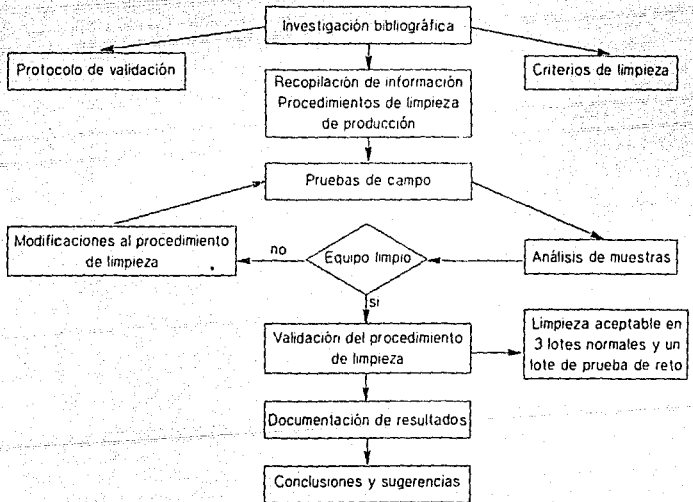
su confiabilidad y efectividad; también debe especificar el mecanismo con el cual el procedimiento se documentará como validado.[1]

## CAPITULO TRES

### PROGRAMACION DEL PROYECTO

### 3. PROGRAMACION DEL PROYECTO

#### 3.1 Plan de trabajo



### 3.2 Diagrama de actividades

#### Actividades

IN = Inicio

A = Investigación bibliográfica

B = Elaborar protocolo de validación de limpieza de equipo

C = Recopilar información de procedimientos de limpieza de los equipos de producción

D = Realizar pruebas de campo

E = Analizar muestras

F = Realizar modificaciones al procedimiento de limpieza

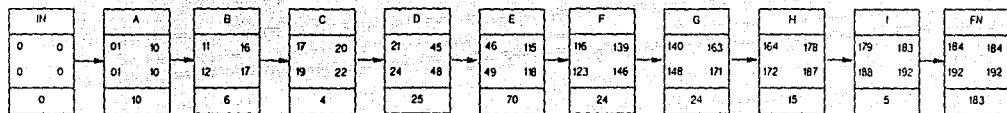
G = Validar procedimiento de limpieza

H = Documentar resultados

I = Conclusiones y sugerencias

FN = Fin

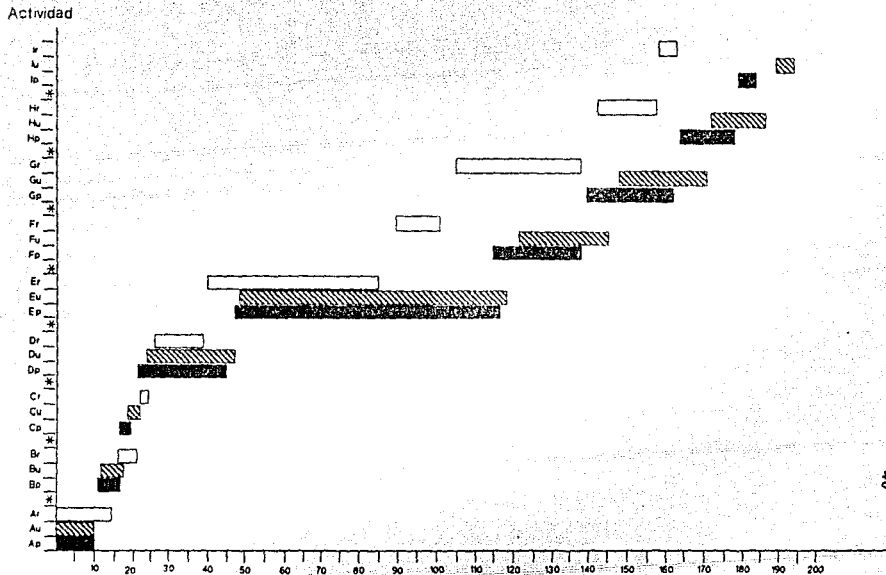
### 3.2 Diagrama de actividades



X	
1	2
3	4
5	

- X = ACTIVIDAD
- 1 = TIEMPO PROXIMO DE INICIO (DIAS)
- 2 = TIEMPO PROXIMO DE TERMINO
- 3 = TIEMPO ULTIMO DE INICIO
- 4 = TIEMPO ULTIMO DE TERMINO
- 5 = TIEMPO TOTAL

### 3.3 Calendario de trabajo teórico y real



Xr = tiempo real  
 Xu = tiempo último  
 Xp = tiempo próximo



CAPITULO CUATRO

DESARROLLO EXPERIMENTAL

#### 4. DESARROLLO EXPERIMENTAL

##### 4.1 Formulación de la crema

Crema de uso tópico, emulsión aceite en agua, compuesta por las siguientes proporciones:

Principio activo	00.01 %
Fase oleosa	32.76 %
Fase acuosa	67.23 %

##### 4.2 Diagrama de bloques del proceso de elaboración de la crema

Etapa del proceso	Equipo empleado
Fundir fase oleosa con agitación	Marmita 1000 L Termómetro
Calentar fase acuosa y disolver el conservador con agitación	Marmita 2000 L Termómetro
Adicionar la fase oleosa a la fase acuosa filtrándola através de tela monyl	Marmita 2000 L Bomba Remsa Mangueras Termómetro

Etapa del proceso	Equipo empleado
↓ Disolver principio activo en un excipiente con agitación constante	Marmita 1000 L Termómetro
↓ Adicionar la disolución del principio activo a la emulsión filtrándola a través de tela monyl	Bomba Remsa Mangueras Termómetro Marmita 2000 L
↓ Mezclar la emulsión	Marmita 2000 L Termómetro
↓ Enfriar la emulsión con agitación constante	Marmita 2000 L Termómetro
↓ Aforar la emulsión	Marmita 2000 L Termómetro Regla de aforo
↓ Enfriar la crema	Marmita 2000 L Termómetro
↓ Trasvasar la crema a cuñetes de polietileno	Bomba Remsa Mangueras

#### 4.3 Descripción del equipo utilizado en la elaboración de la crema

El equipo utilizado en la fabricación de la crema tiene las siguientes características:

##### Marmita con capacidad para 1000 L

Es una marmita de cuerpo esférico de 0.97cm de espesor y 137.0 cm de diámetro, fondo toriesférico, construida de acero inoxidable tipo 304; tapa embisagrada de 2 partes con 0.401 cm de espesor construida de acero inoxidable tipo 304; tiene un acabado tipo sanitario. La recubre una chaqueta de acero inoxidable (para calentamiento por entrada de vapor o enfriamiento por entrada de agua fría) y está equipada con un sistema de agitación de propelas con un motor neumático de 2 Hp y una válvula de globo de 76.2mm de diámetro como válvula de salida del producto.

La marmita está montada sobre una estructura tubular de acero al carbón.

##### Marmita con capacidad para 2000 L

Es una marmita de cuerpo esférico de 0.48 cm de espesor y 170.0 cm de diámetro, fondo toriesférico, construida de acero inoxidable tipo 304; tapa embisagrada de 2 partes construida de acero inoxidable tipo 304; tiene un acabado tipo sanitario. La recubre una chaqueta de acero inoxidable (para calentamiento por entrada de vapor o enfriamiento por entrada de agua fría) y está equipada con un sistema de agitación de propelas con un motor neumático de 2 Hp y una válvula de globo de 76.2 mm de diámetro como válvula de salida del producto.

La marmita está montada sobre una estructura tubular de acero al carbón.

#### **Bomba Remsa (de trasvase y descarga)**

Bomba de desplazamiento continuo positivo con acabado tipo sanitario cuya operación normal cubre un rango de velocidad de 0 a 600 RPM y un rango de presión de 0 a 150 Psi. El rango de temperatura con rotores estándar es de -40 a 82 °C.

#### **Mangueras**

Mangueras sanitarias de PVC transparente de 2.7 cm de diámetro interior, 4 cm de diámetro exterior, longitudes de 4.15 m y 2.4 m.

#### **Termómetro**

Termómetro de vástago largo de 60 cm construido de acero inoxidable tipo 304, con carátula de vidrio, marca Cole Parmer.

#### **Pala de agitación**

Pala de agitación construida de acero inoxidable tipo 304 de 140 cm de largo y 2 mm de espesor.

#### **Regla de aforo**

Varilla aforada construida de acero inoxidable de 110 cm de largo y 12 mm de espesor.

### **4.4 Responsabilidades de los departamentos involucrados en la validación**

#### **Departamento de validaciones**

- 1) Evaluar los procedimientos de limpieza de los equipos de fabricación que están en contacto con la crema, y en caso de ser necesario, sugerir correcciones y/o modificaciones a los procedimientos, para que éstos sean efectivos, reproducibles y seguros.

- 2) Establecer los límites de limpieza química y microbiológica.
- 3) Establecer zonas críticas a muestrear.
- 4) Establecer y validar los métodos analíticos químico y microbiológico para la validación de la limpieza de los equipos de fabricación de la crema.
- 5) Analizar las muestras tomadas después de realizada la limpieza.

#### Departamento de producción

- 1) Limpiar los equipos involucrados en la fabricación de la crema, siguiendo los procedimientos de limpieza.
- 2) Elaborar las correcciones o modificaciones a los procedimientos estándares de operación.

#### Departamento de aseguramiento de calidad

- 1) Revisar y muestrear los equipos limpios para analizar y evaluar la limpieza .

### 4.5 Método de limpieza

La limpieza del equipo se realiza de acuerdo a los procedimientos y condiciones de operación, las cuales se resumen en cuatro etapas que son:

1. Enjuague del equipo a lavar, para desprender el exceso de crema, con agua caliente.
2. Recirculación de una solución caliente de detergente con el fin de disolver la grasa que pueda quedar adherida a las paredes del equipo a lavar.
3. Un segundo enjuague con el fin de eliminar todo el detergente.

4. Secado y sanitización del equipo con una solución de alcohol etílico al 70 %.

El apéndice I contiene los procedimientos específicos de limpieza de los equipos de fabricación de la crema.

#### 4.5.1 Evaluación del detergente

Se evaluaron las propiedades fisicoquímicas, toxicológicas concentración efectiva y costo del detergente para asegurar que éste es adecuado en la limpieza.

##### Propiedades fisicoquímicas

Líquido de color ámbar claro, biodegradable, soluble en agua, densidad 1.02 Kg / L, pH 9, de carácter aniónico. El ingrediente activo es hidralquilamida de ácidos grasos con nonil fenol etoxilado.

De estas propiedades una de gran importancia es la solubilidad en agua ya que permite su eliminación durante el enjuague final.

##### Propiedades toxicológicas

Los resultados de un estudio de alergia al detergente utilizando las pruebas de irritabilidad en la piel y en los ojos de conejo, muestran que el detergente no irrita ni la piel ni los ojos del conejo en una dilución 1:25; considerando que si llegasen a quedar residuos del detergente éstos estarían en una concentración tan baja que es despreciable para considerarla tóxica o irritante en la piel del paciente.

El apéndice II muestra los cálculos teóricos de concentración de detergente en los equipos de fabricación de la crema.

##### Concentración efectiva

Se recomienda el uso a una concentración de 10 % en

superficies muy grasosas. Como la concentración de grasa (fase oleosa) en la formulación de la crema es del 33 %, se utilizó una dilución del 2.5% para la limpieza de los equipos empleados en la elaboración de la crema, obteniéndose resultados satisfactorios (no se detectaron excipientes ni principio activo).

Otro criterio de evaluación y elección del detergente es su costo razonablemente económico.

#### 4.5.2 Agua empleada en la limpieza

Durante las pruebas preliminares se utilizó:

- 1) Agua cruda
- 2) Agua cruda caliente (a 60 °C)
- 3) Agua purificada caliente (a 80 °C)

Durante la validación de la limpieza se utilizó:

- 1) Agua cruda caliente (a 60 °C)
- 2) Agua purificada caliente (a 80 °C)

El agua cruda es agua potable que llega de la red municipal.

El agua cruda caliente es agua cruda que se calienta con vapor en un tanque y luego es suministrada a las estaciones de consumo.

El agua purificada es agua que se somete a un tratamiento de filtración, deodorización, eliminación de iones por medio de una columna de intercambio iónico y finalmente calentamiento para ser suministrada a las estaciones de consumo.

La calidad del agua se analizó de acuerdo a los análisis descritos en la Farmacopea Nacional.<sup>[14]</sup>

Los resultados de los análisis químico y microbiológico del agua cruda caliente y agua purificada caliente fueron



satisfactorios.

#### 4.5.3 Análisis de residuos a monitorear

Después de realizada la limpieza del equipo se muestrea para analizar:

- 1) Trazas de principio activo
- 2) Trazas de excipientes
- 3) Presencia de microorganismos
- 4) Residuos de detergente

En el apéndice III se encuentran los procedimientos de muestreo para análisis químico y microbiológico de cada equipo.

No se realiza un análisis específico para monitorear residuos del detergente pues éste es soluble en agua y se considera que es eliminado en el enjuague final. (Ver apéndice II).

#### 4.6 Criterios de limpieza

##### 4.6.1 Criterio de limpieza química

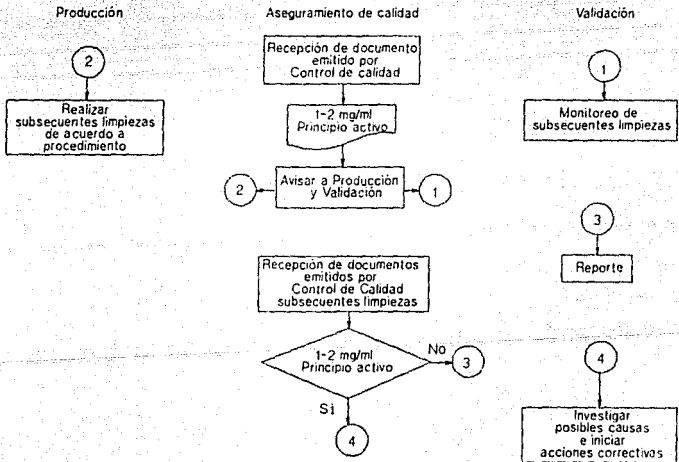
Considerando que cualquier residuo de principio activo y excipientes son indeseables después de realizada la limpieza, el límite de aceptación tomado es la cantidad mínima detectada por el método analítico, esto es, 0.4 microgramos / ml.

##### 4.6.2 Criterio de limpieza microbiológica

Como criterio de limpieza microbiológica se consideró un número máximo de 10 UFC de microorganismos no objetables y cero UFC de microorganismos objetables. Los microorganismos objetables de acuerdo a la FNEUM son S.aureug, P.aeruginosa, Salmonella sp y E.coli.

#### 4.7 Establecimiento de límites de alerta y acciones a tomar

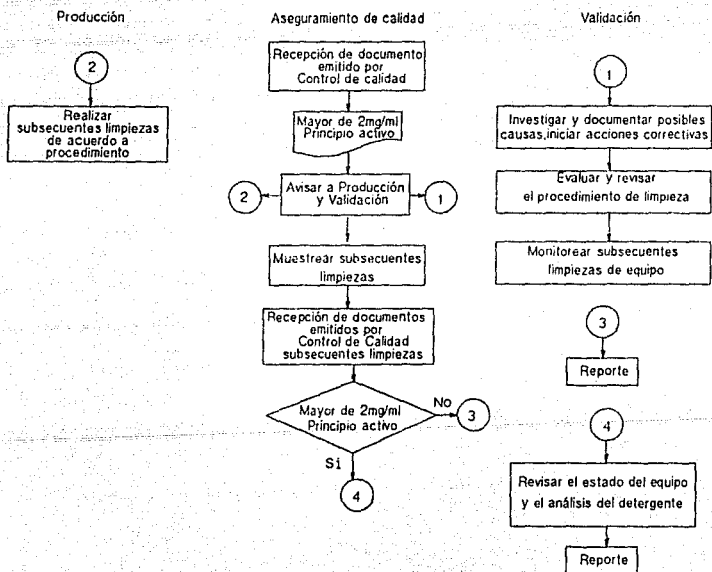
##### 4.7.1 Limpieza química Nivel de alerta I. 1-2 mg/ml (1-2 unidades terapéuticas)



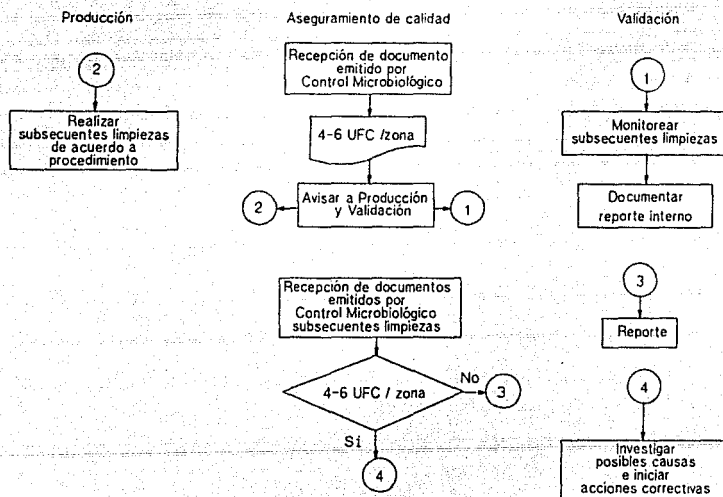
### 4.7.2 Limpieza química

#### Nivel de alerta II

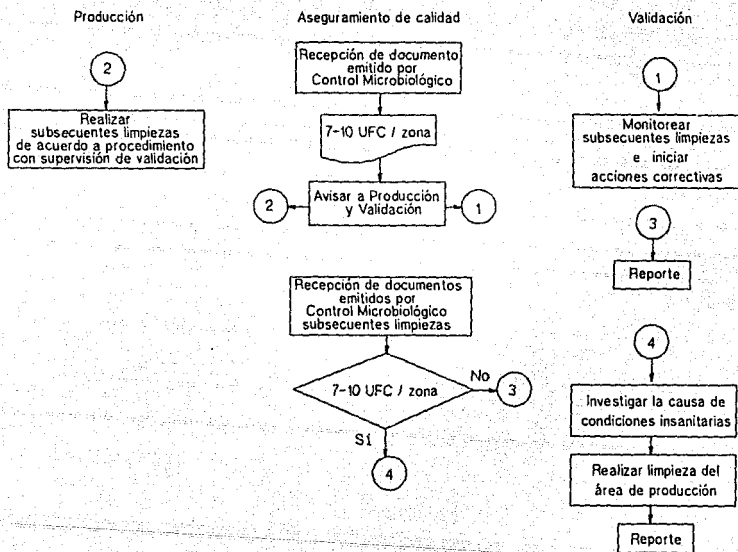
Mayor de 2 mg/ml



### 4.7.3 Limpieza microbiológica Nivel de alerta I 4-6 UFC / zona



#### 4.7.4 Limpieza microbiológica Nivel de alerta II 7-10 UFC / zona



#### 4.8 Métodos de análisis

##### 4.8.1 Método de análisis químico

La determinación del principio activo y excipientes de la crema se efectúa por medio de cromatografía de líquidos de alta resolución con un detector de luz ultravioleta a 254 nm y una columna  $C_{18}$  de 5 micras, el tratamiento de la muestra es simplemente una evaporación del solvente (etanol) y una posterior reconstitución con fase móvil para ser inyectada directamente en el cromatógrafo de líquidos, donde se detecta el principio activo por comparación de las alturas de los picos obtenidos de la muestra y de una solución estándar de concentración conocida del principio activo en el cromatograma resultante.

Los excipientes son detectados por la aparición de otros picos diferentes al pico correspondiente al principio activo.

Este método fué validado y demostró ser lineal, preciso, específico y exacto; con un límite de detección de 0.4 microgramos/ml.

##### 4.8.2 Método de análisis microbiológico

El análisis microbiológico consiste en tomar muestras de las áreas consideradas como críticas o de difícil limpieza, con un hisopo humedecido en una solución reguladora de fosfatos de pH 7.2 estéril, de tal forma que si existen microorganismos presentes en estas áreas, se detecten en el laboratorio, haciéndolos crecer en medios de cultivo ricos en nutrientes y a temperatura controlada. Por medio de una tinción de Gram son identificados y luego resembrados en medios de cultivo selectivos para identificarlos como microorganismos objetables o no objetables.

Este método fué validado y demostró no ser inhibitorio para los microorganismos de prueba (*E.coli*, *S.aureus*, *S.typhimurium* y *P.aeruginosa*.)

#### **4.9 Pruebas realizadas**

##### **4.9.1 Materiales y equipo**

- Uniforme
- Cofia
- Cubrebocas
- Botas de hule
- Lentes de seguridad
- Guantes de hule látex
- Agua cruda fría
- Agua cruda caliente a 60 °C
- Agua purificada caliente a 80 °C
- Detergente Ariel
- Detergente Sigmaclean
- Detergente Cesco 255 líquido
- Alcohol etílico FNEUM
- Escobillón
- Fibra de material sintético suave
- Recipiente de acero inoxidable de capacidad adecuada
- Cuñete de polietileno de alta densidad
- Bolsas de plástico
- Papel aluminio
- Etiquetas de "Equipo limpio"
- Vaso de precipitados graduado de capacidad adecuada
- Máquina lavadora Tomao F-150 (ver apéndice IV)

#### 4.9.2 Pruebas preliminares

Las pruebas preliminares para la validación de la limpieza fueron las siguientes:

- a) Limpieza de acuerdo al procedimiento establecido por el departamento de Producción utilizando detergente Ariel, agua cruda fría y acción mecánica para la remoción de los residuos de crema. (Procedimiento "a")
- b) Limpieza de acuerdo al procedimiento "a" para el establecimiento de zonas críticas o difíciles de limpiar.
- c) Limpieza con detergente Sigmaclean y agua cruda fría utilizando máquina lavadora para la remoción de los residuos.
- d) Limpieza con detergente Cesco 255 y agua cruda fría utilizando máquina lavadora.
- e) Limpieza con agua cruda caliente y detergente Cesco 255 utilizando máquina lavadora.
- f) Limpieza con agua purificada caliente y detergente Cesco 255 utilizando máquina lavadora.
- g) Limpieza con agua cruda caliente, detergente Cesco 255, agua purificada caliente utilizando máquina lavadora y sanitización con alcohol etílico al 70 % .



#### **4.9.3 Pruebas de reto**

##### **4.9.3.1 Prueba de reto químico**

La realización de esta prueba de reto consistió en adicionar a cada una de las marmitas de 1000 y 2000 L, 1.5 Kg de crema conteniendo el principio activo y una cuenta microbiana de 3 organismos/gramo, la adición de la crema fué en todo el cuerpo de las marmitas; principalmente en la zonas críticas de limpieza; las mangueras y la bomba estaban conectadas a las marmitas, la pala, regla de aforo y el termómetro se encontraban dentro de las marmitas cuando la crema fué adicionada. El producto adicionado fué obtenido de los cuñetes que contenían la crema, después de desocuparlos.

Se realizó la limpieza de acuerdo a los procedimientos a validar a todos los equipos antes mencionados.

##### **4.9.3.2 Prueba de reto microbiológico**

Esta prueba no fué realizada ya que no es posible introducir microorganismos patógenos al área y equipos de fabricación de la crema puesto que esto representa un alto riesgo de contaminación. No obstante esta imposibilidad, se realizaron estudios de efectividad de sanitizantes resultando adecuado el alcohol etílico al 70 % como desinfectante, teniendo la ventaja de secar el equipo más rápido. Por otro lado, el detergente utilizado, tiene propiedades bacteriostáticas, lo cual ayuda a controlar aún más el desarrollo de microorganismos patógenos si se llegaran a presentar.

#### 4.10 Revalidación

Por revalidación se entiende la inspección, verificación y elaboración de nuevos documentos a validación cada vez que cambie, modifique o sustituya algún equipo, instrumento instalación, procedimiento o especificación por otro diferente al que se describe en este trabajo.

De esta manera una revalidación será necesaria:

- En caso de que ocurra una modificación al procedimiento
- En caso de alteraciones en las instalaciones capaces de influir sobre el proceso
- En caso de utilizar nuevas instalaciones
- En caso de falla en adquisición de detergente o agente desinfectante
- En caso de modificación de equipo
- En caso de que hubiera reformulación del producto
- En caso de que ocurriera una contaminación no identificable
- Cuando así lo exijan los resultados de las limpiezas periódicas

**CAPITULO CINCO**

**RESULTADOS**

## 5. RESULTADOS

### 5.1 Resultados de las pruebas preliminares

Procedimiento	Resultado	Observaciones
a)	Insatisfactorio, se detecta principio activo y excipientes	Buscar otro detergente
b)	Se establecen las zonas críticas de limpieza	Se muestrean las zonas para asegurar la limpieza del equipo
c)	Satisfactorio	Costo elevado del detergente, buscar otra opción
d)	Satisfactorio	No se había considerado el criterio de limpieza microbiológica
e)	Análisis químico satisfactorio Análisis microbiológico insatisfactorio	Presencia de <u>P.aeruginosa</u>
f)	Análisis químico satisfactorio Análisis microbiológico insatisfactorio en ocasiones	Problema con la temperatura del agua caliente, cuando no está suficientemente caliente los resultados microbiológicos son insatisfactorios
g)	Satisfactorios ambos análisis	Costo elevado del agua purificada
h)	Satisfactorios ambos análisis	Procedimiento para realizar la validación de la limpieza

5.2 Resultados de la validación

Equipo	Lote	A. Químico Detección de p. activo y excipientes	A. Microbioló- gico Cuenta microbiana
Marmita de 2000 L	1er. Lote de validación	no detección	Z1=0 UFC/pulg <sup>2</sup> Z2=1 UFC/pulg <sup>2</sup> Z3=0 UFC/pulg <sup>2</sup> Z4=0 UFC/pulg <sup>2</sup>
	2do. lote de validación	no detección	Z1=0 UFC/pulg <sup>2</sup> Z2=2 UFC/pulg <sup>2</sup> Z3=0 UFC/pulg <sup>2</sup> Z4=0 UFC/pulg <sup>2</sup>
	3er. lote de validación	no detección	Z1=0 UFC/pulg <sup>2</sup> Z2=0 UFC/pulg <sup>2</sup> Z3=0 UFC/pulg <sup>2</sup> Z4=0 UFC/pulg <sup>2</sup>
	Lote de prueba de reto	no detección	Z1=1 UFC/pulg <sup>2</sup> Z2=0 UFC/pulg <sup>2</sup> Z3=0 UFC/pulg <sup>2</sup> Z4=0 UFC/pulg <sup>2</sup>
Válvula de la marmita de 2000L	1er. L. validac.	no detección	0 UFC/pulg <sup>2</sup>
	2do. L. validac.	no detección	1 UFC/pulg <sup>2</sup>
	3er. L. validac.	no detección	0 UFC/pulg <sup>2</sup>
	Lote de reto	no detección	0 UFC/pulg <sup>2</sup>

Equipo	Lote	A. Químico Detección de p. activo y excipientes	A. Microbiológico Cuenta microbiana
Marmita de 1000 L	1er. Lote de validación.	no detección	Z1=0 UFC/pulg <sup>2</sup> Z2=0 UFC/pulg <sup>2</sup> Z3=0 UFC/pulg <sup>2</sup> Z4=0 UFC/pulg <sup>2</sup>
	2do. lote de validación	no detección	Z1=0 UFC/pulg <sup>2</sup> Z2=0 UFC/pulg <sup>2</sup> Z3=0 UFC/pulg <sup>2</sup> Z4=1 UFC/pulg <sup>2</sup>
	3er. lote de validación	no detección	Z1=0 UFC/pulg <sup>2</sup> Z2=1 UFC/pulg <sup>2</sup> Z3=0 UFC/pulg <sup>2</sup> Z4=0 UFC/pulg <sup>2</sup>
	Lote de prueba de reto	no detección	Z1=0 UFC/pulg <sup>2</sup> Z2=0 UFC/pulg <sup>2</sup> Z3=0 UFC/pulg <sup>2</sup> Z4=0 UFC/pulg <sup>2</sup>
Válvula de la marmita de 1000L	1er. L. validac.	no detección	0 UFC/pulg <sup>2</sup>
	2do. L. validac.	no detección	0 UFC/pulg <sup>2</sup>
	3er. L. validac.	no detección	0 UFC/pulg <sup>2</sup>
	Lote de reto	no detección	1 UFC/pulg <sup>2</sup>

Equipo	Lote	A. Químico Detección de p. activo y excipientes	A. Microbiológico Cuenta microbiana
Bomba Remsa	1er. Lote de validación	no detección	Z1=6 UFC/pulg <sup>2</sup> Z2=2 UFC/pulg <sup>2</sup> Z3=1 UFC/pulg <sup>2</sup>
	2do. lote de validación	no detección	Z1=0 UFC/pulg <sup>2</sup> Z2=0 UFC/pulg <sup>2</sup> Z3=1 UFC/pulg <sup>2</sup>
	3er. lote de validación	no detección	Z1=0 UFC/pulg <sup>2</sup> Z2=0 UFC/pulg <sup>2</sup> Z3=0 UFC/pulg <sup>2</sup>
	Lote de prueba de reto	no detección	Z1=0 UFC/pulg <sup>2</sup> Z2=6 UFC/pulg <sup>2</sup> Z3=4 UFC/pulg <sup>2</sup>
Mangueras de trasvase y descarga	1er. L. validac.	no detección	M1=2 UFC/pulg <sup>2</sup> M2=0 UFC/pulg <sup>2</sup>
	2do. L. validac.	no detección	M1=0 UFC/pulg <sup>2</sup> M2=0 UFC/pulg <sup>2</sup>
	3er. L. validac.	no detección	M1=0 UFC/pulg <sup>2</sup>
	Lote de reto	no detección	M1=0 UFC/pulg <sup>2</sup>

Equipo	Lote	A. Químico Detección de p. activo y excipientes	A. Microbiológico Cuenta microbiana
Accesorios auxiliares del equipo	1er. Lote de validación	Termómetro no detección  Regla de aforo no detección  Pala no detección	Z1=0 UFC/pulg <sup>2</sup>  Z2=0 UFC/pulg <sup>2</sup> Z3=0 UFC/pulg <sup>2</sup>  Z4=0 UFC/pulg <sup>2</sup>
	2do. lote de validación	Termómetro no detección  Regla de aforo no detección  Pala no detección	Z1=0 UFC/pulg <sup>2</sup>  Z2=1 UFC/pulg <sup>2</sup> Z3=0 UFC/pulg <sup>2</sup>  Z4=0 UFC/pulg <sup>2</sup>
	3er. lote de validación	Termómetro no detección  Regla de aforo no detección  Pala no detección	Z1=0 UFC/pulg <sup>2</sup>  Z2=0 UFC/pulg <sup>2</sup> Z3=0 UFC/pulg <sup>2</sup>  Z4=0 UFC/pulg <sup>2</sup>
	Lote de prueba de reto	Termómetro no detección  Regla de aforo no detección  Pala no detección	Z1=0 UFC/pulg <sup>2</sup>  Z2=0 UFC/pulg <sup>2</sup> Z3=0 UFC/pulg <sup>2</sup>  Z4=0 UFC/pulg <sup>2</sup>



## **CAPITULO SEIS**

### **CONCLUSIONES Y SUGERENCIAS**

## 6. CONCLUSIONES Y SUGERENCIAS

### 6.1 Conclusiones

- 1) Los procedimientos de operación estándar propuestos son reproducibles y efectivos para la limpieza de:
  - a) Marmita con capacidad para 1000 L
  - b) Marmita con capacidad para 2000 L
  - c) Bomba Remsa (de trasvase y descarga)
  - d) Mangueras
  - e) Accesorios del equipo ( Regla de aforo, Termómetro y Pala de agitación).
  
- 2) El detergente propuesto ( Cesco 255 ) para la limpieza de los equipos demuestra ser el adecuado, por sus propiedades fisicoquímicas, toxicológicas concentración efectiva y costo.
  
- 3) El agua cruda caliente (a 60 °C) y el agua purificada caliente (a 80 °C) pueden utilizarse indistintamente para realizar la limpieza, ya que mostraron tener la misma calidad. Sin embargo, el costo del agua purificada es elevado, por lo que se recomienda agua cruda caliente en la primer etapa del proceso y en las etapas 2 y 3, agua purificada.
  
- 4) Los resultados analíticos demuestran que siguiendo los procedimientos de limpieza propuestos:
  - a) No se detectan cantidades mayores a 0.4 µg/ml de principio activo y excipientes.
  - b) La cuenta microbiana se encuentra dentro de los límites estipulados, esto es, menor de 10 UFC/zona.
  - c) No hay presencia de microorganismos objetables.
  - d) Aún en el "peor de los casos" son efectivos.
  
- 5) Los límites de alerta químico y microbiológicos

establecen las acciones a tomar por los departamentos de Producción, Validaciones y Aseguramiento de Calidad; en caso de que el método de limpieza propuesto rebase los niveles de limpieza química y microbiológica aceptables.

- 6) Por último, se concluye que siguiendo los procedimientos de limpieza propuestos, se elimina la contaminación cruzada y microbiológica de los productos elaborados en el equipo en cuestión, mejorando así su calidad.

## 6.2 Sugerencias

- 1) Calificar y capacitar al personal encargado de realizar la operación de la limpieza.
- 2) Utilizar el equipo de seguridad personal mencionado en cada uno de los procedimientos propuestos.
- 3) Evitar la limpieza del equipo durante la fabricación de otros productos para evitar un potencial de contaminación.
- 4) Buscar una opción mas accesible para desmontar las tapas de las marmitas pues se presenta el problema que son pesadas y voluminosas para su manejo.
- 5) Colocar una toma de agua purificada en la parte superior de la plataforma de trabajo, ya que ésta se encuentra en la parte inferior de la misma y hay pérdida de tiempo en subir y bajar de la plataforma cada vez que se quiera abrir o cerrar la toma.

- 6) Modificar la escalera de acceso a la plataforma de trabajo ya que tiene una pendiente pronunciada y un ancho de huella muy angosto que dificultan el ascenso y descenso de la plataforma. Así mismo se sugiere que la característica de antiderrapante del piso de la plataforma y escalones sea verificada puesto que durante la limpieza de las marmitas éstos se vuelven sumamente resbalosos por la grasa y el detergente, pudiendo esto ocasionar accidentes.

**CAPITULO SIETE**

**BIBLIOGRAFIA**

## 7. BIBLIOGRAFIA

1. S.W.Harder, "The Validation of Cleaning Procedures", *Pharm.Tech.*, May 1984, p.29-34
2. P.Putterman, "Clean in Place Systems For Non-Sterile Liquids and Semi-Solids Cleaning Cycle Development -Cleaning Validation", *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, Vol 20/No.6, Febrero-Marzo 1990 p.26-31
3. J.Carreón et all , "Validación de Procesos Farmacéuticos", *Asociación Farmacéutica Mexicana A.C.*, 1982
4. P.Putterman, "Process Validation of Non-Sterile Product Forms", *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, Vol 20/No.6,Febrero- Marzo 1990
5. I.R.Berry, "Process Validation -A US Viewpoint", *Manufacturing Chemist*, January 1983, p.34-35
6. I.R.Berry, "Process Validation: Practical Applications to Pharmaceutical Products", *Drug Dev. and Ind. Pharm.*, 14 (2&3),377-389 (1988)
7. Validación de Procesos Asépticos, *Keco*, 1987
8. J.Lignau, "Optimization and Validation of Manufacturing Processes ", *Drug Dev. and Ind. Pharm.*, 15(6&7), 1029-1046 (1989)
9. PMA's Validation Advisory Committee, "Process Validation Concepts for Drug Products", *Pharm.Tech.*, September 1985, p.79-81

10. K.G.Chapman, "A Suggested Validation Lexicon", Pharm.Tech., August 1983, p.51-57
11. J.Villafranca, E.Monroy, "Optimization of Cleanability", Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, Vol 15/No.4, Febrero 1985, p.19-22
12. D.W.Mendenhall, "Cleaning Validation", Drug Dev. and Ind.Pharm., 15(13), 2105-2114 (1989)
13. Cleaning Validation at Syntex Labs.1987
14. SSA, Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos, 5ª edición, 1988.

## CAPITULO OCHO

## APENDICES



## APENDICE I

### PROCEDIMIENTO DE LIMPIEZA DE MARMITAS UTILIZADAS EN LA ELABORACION DE LA CREMA

#### Objetivo:

Establecer los pasos a seguir en la limpieza de las marmitas de 1000 y 2000 L de capacidad, utilizadas en la elaboración de la crema.

#### Equipo y material:

- Uniforme
- Cofia
- Botas de hule
- Guantes de hule látex
- Cubrebocas
- Lentes de protección
- Máquina lavadora Tomao F-150
- Agua purificada caliente (a 80 °C)
- Agua cruda caliente (a 60 °C)
- Detergente líquido Cesco 255
- Solución alcohol etílico FNEUM-agua purificada 70:30
- Fibra de material sintético suave

#### Procedimiento:

1. Verificar que las marmitas no contengan ningún aditamento auxiliar (pala, regla de aforo, termómetro). De ser así, removerlo y proceder a su limpieza de acuerdo al procedimiento específico para ello. Cubrir con una bolsa de plástico el motor del agitador neumático de propelas.
2. Conectar la máquina lavadora a la toma de agua cruda caliente; verificar que la temperatura del agua sea 60°C, estar a menor temperatura utilizar agua purificada a 80°C; abrir la válvula de salida de la marmita a lavar

(2000L). Conectar una manguera de la válvula de salida al drenaje (se pueden emplear las mangueras y bomba que usaron para descargar la crema).

3. Remover los residuos de crema de toda la superficie interior de la marmita con el agua cruda caliente a presión (máquina lavadora a 40-50 bar). Utilizar una fibra de material sintético suave para desprender la crema que se encuentre adherida en las varillas de sostén de la regla de aforo y paredes cercanas de la marmita. Asegurarse que el abanico que forma el agua a presión al salir de la máquina lavadora quede a 15 cm máximo de las paredes de la marmita.
4. Conectar el agitador neumático de propelas a una presión de aire de entrada de 0.5-1.0 Kg/cm<sup>2</sup> para desprender la crema adherida a las propelas, apagar el agitador cuando ya no se desprenda crema.
5. Cerrar la tapa de la marmita y quitar los posibles residuos de crema que se encuentren en la superficie.
6. Cerrar la válvula de la marmita y permitir que se junten aproximadamente 20 L de agua, abrir y cerrar la válvula, para desprender los residuos de crema que pudiesen estar retenidos, hasta que termine de salir el agua. Cerrar la válvula.
7. Proceder de la misma manera que se indica antes, para lavar la marmita de 1000 L.
8. Desmontar las tapas de ambas marmitas y colocarlas boca arriba sobre la plataforma de trabajo.
9. Preparar 40 L de solución al 2.5% de detergente Cesco en agua purificada caliente en la marmita de 2000 L. Con

la máquina lavadora recircular la solución a presión y la temperatura de la misma a 60-80 °C. Asegurarse que la solución esté en contacto con todas las partes de la marmita durante 15 minutos.

10. Rociar con solución de detergente las tapas de las marmitas. Trasvasar la solución a la marmita de 1000 L dejando un poco de solución en la marmita de 2000 L para lavar la válvula de salida.

11. Tallar las paredes cercanas de la marmita y las varillas de sostén de la regla de aforo con una fibra de material sintético suave.

12. Abrir y cerrar la válvula de salida de la marmita hasta que termine de salir la solución con detergente.

13. Conectar la máquina lavadora a la marmita de 1000 L y lavar la marmita recirculando la solución detergente a presión por espacio de 15 minutos y tallar con fibra de material sintético suave las paredes cercanas y las varillas de sostén de la regla de aforo.

14. Lavar ambas marmitas con solución detergente a presión por la parte externa. Dejar un poco de solución (5 L aproximadamente) en la marmita de 1000 L para lavar la válvula de salida. Abrir y cerrar la válvula hasta que termine de salir la solución.

15. Lavar las tapas de ambas marmitas con la solución a presión hasta que la solución termine de salir, tallarlas con fibra de material sintético suave hasta quitar todos los residuos de crema.

16. Retirar la bolsa de plástico que cubre el motor del agitador de propelas. Instalar la manguera de agua

purificada caliente a la máquina lavadora y enjuagar con agua a presión la parte exterior de la marmita, la tapa por ambos lados y colocarla en la marmita, después enjuagar la marmita por espacio de 15 minutos dejando la válvula de salida abierta para que se esté drenando el agua de lavado. Asegurarse que la flecha de la propela, las varillas de sostén de la regla de aforo y la propela se enjuaguen perfectamente.

17. Cerrar la válvula de salida de la marmita de 2000 L y dejar que se junten 10 L aproximadamente de agua. Abrir y cerrar la válvula hasta que termine de salir el agua.

18. Repetir los pasos 16 y 17 para enjuagar la marmita de 1000 L, la tapa y la válvula de salida de la misma.

19. Enjuagar c/u de las marmitas con 1 L de solución alcohol etílico-agua (70:30), auxiliándose con un aspersor para rociar toda la superficie de la marmita.

**Notas importantes:**

A) En el primer enjuague puede usarse agua cruda caliente a 60°C en lugar de agua purificada caliente a 80 °C, pero en el lavado con detergente y enjuague final se debe emplear agua purificada.

B) Extremar precauciones al realizar la limpieza ya que la grasa y el detergente pueden provocar un accidente al pisarlos. También asegurarse de colocar bien las abrazaderas de las mangueras cuando se utilice agua purificada para evitar accidentes por quemaduras.

C) Terminada la limpieza de las marmitas, limpiar con

una franela la máquina lavadora y enrollar sus cables.

- D) En caso de utilizar las mangueras de descarga de producto, antes de comenzar el paso 7, retirar las mangueras y la bomba para lavarlas de acuerdo al procedimiento específico.

## PROCEDIMIENTO DE LIMPIEZA DE LA BOMBA DE TRASVASE Y DESCARGA

### Objetivo:

Establecer los pasos a seguir en la limpieza de la bomba de trasvase y descarga utilizada en la elaboración de la crema.

### Equipo y material:

- Uniforme
- Cofia
- Guantes de hule látex
- Cubrebocas
- Lentes de protección
- Recipiente de capacidad adecuada
- Escobillón
- Agua purificada caliente a 80°C
- Detergente Cesco 255
- Solución alcohol etílico FNEUM-agua purificada 70:30
- Papel aluminio

### Procedimiento:

1. Asegurarse que el equipo utilizado esté libre de los servicios de energía eléctrica y agua.
2. Desconectar la bomba y cubrir con plástico transparente el motor y sistema eléctrico de la misma.
3. Desarmar el sistema de bombeo: tuercas, engranes, tubos, etc.
4. Adicionar 10 L aproximadamente de agua purificada caliente ( a 80 °C ) en un recipiente y colocar en él las piezas de la bomba por espacio de 10 minutos.
5. Sacar las piezas del agua y tallarlas con escobillón.

6. Colocar las piezas en un recipiente que contenga 10 L de solución al 2.5 % de detergente Cesco en agua purificada caliente, por espacio de 10 minutos.
7. Enjuagar las piezas con agua purificada caliente por espacio de 1 minuto, o hasta observar que las piezas estén libres de detergente.
8. Enjuagar las piezas con 1 L de solución alcohol etílico-agua (70:30) auxiliándose con un aspersor, dejar secar y cubrir las piezas con papel aluminio.

## PROCEDIMIENTO DE LIMPIEZA DE MANGUERAS

### Objetivo:

Establecer los pasos a seguir en la limpieza de las mangueras utilizadas en la elaboración de la crema.

### Equipo y material:

- Uniforme
- Cofia
- Guantes de hule látex
- Cubrebocas
- Lentes de protección
- Cuñete de polietileno de alta densidad
- Bolsa de plástico
- Agua purificada caliente a 80°C
- Detergente Cesco 255
- Solución alcohol etílico FNEUM-agua purificada 70:30
- Agua cruda caliente a 60 °C

### Procedimiento:

1. En la tarja limpia, lavar la manguera con agua cruda caliente conectándola a la toma de ésta por espacio de 2 minutos aproximadamente.
2. Sumergir la manguera, por espacio de 10 minutos, en un cuñete limpio que contenga 40 L aproximadamente de solución al 2.5% de detergente Cesco en agua purificada caliente.
3. Enjuagar la manguera con agua purificada por espacio de 1 minuto, por la parte interior y exterior de la misma hasta no observar residuos del detergente. Hacer esto en la tarja limpia.
4. Enjuagar la manguera por la parte interior y exterior, con



500 ml de solución alcohol etílico-agua 70:30.

5. Dejar secar y colocar la manguera en una bolsa de plástico

## PROCEDIMIENTO DE LIMPIEZA DE ACCESORIOS (TERMOMETRO, REGLA DE AFORO Y PALA) DE LAS MARMITAS

### Objetivo:

Establecer los pasos a seguir en la limpieza de los accesorios de las marmitas empleadas en la elaboración de la crema.

### Equipo y material:

- Uniforme
- Cofia
- Lentes de protección
- Cubrebocas
- Fibra de material sintético suave
- Detergente Cesco 255
- Bolsa de plástico transparente
- Solución alcohol etílico FNEUM-agua purificada 70:30
- Agua purificada caliente a 80 °C
- Agua cruda caliente a 60°C

### Procedimiento:

1. Verificar que la tarja esté limpia y ahí retirar los residuos de crema del accesorio con agua cruda caliente ayudándose con una fibra de material sintético suave.
2. Lavar los accesorios con 500 ml aproximadamente de solución al 2.5 % de detergente Cesco en agua purificada caliente tallándolos con una fibra de material sintético suave.
3. Enjuagar los accesorios con agua purificada caliente por espacio de 1 minuto o hasta observar que estén libres de detergente.

4. Enjuagar cada uno de los accesorios con 250 ml de solución alcohol etílico-agua 70:30 auxiliándose con un aspersor.
5. Dejar secar y cubrirlos con una bolsa de plástico transparente.

APENDICE II

CALCULO DE CONCENTRACION TEORICA DE DETERGENTE EN LOS EQUIPOS  
EMPLEADOS EN LA ELABORACION DE LA CREMA.

- MARMITAS

-4

1L det.	0.0256L det.	0.0256L det./L agua	1.929*10	L det.
----- = ----- =				
39L agua	L agua	132.7L (agua+etanol)		

- MANGUERAS

-3

1L det.	0.0256L det.	0.0256L det./L agua	1.718*10	L det.
----- = ----- =				
39L agua	L agua	14.9L (agua+etanol)		

- BOMBA REMSA

-3

0.25L det.	0.025L det.	0.0256L det/L agua	1.662*10	L det.
----- = ----- =				
9.75L agua	L agua	15.4L (agua+etanol)		

- ACCESORIOS

-6

12.5ml det.	0.025L det.	0.025ml det/ml agua	1.706*10	L det.
----- = ----- =				
500 ml agua	ml agua	14650m (agua+etanol)		

### APENDICE III

#### PROCEDIMIENTO PARA EL MUESTREO DE ANALISIS QUIMICO DE LAS MARMITAS DE 1000 Y 2000 L DE CAPACIDAD

##### Objetivo:

Establecer los pasos a seguir en la toma de muestra para análisis químico de las marmitas de 1000 y 2000 L utilizadas en la elaboración de la crema

##### Material:

- Uniforme
- Cofia
- Cubrebocas
- Guantes de hule látex
- Lentes de protección
- Recipiente de acero inoxidable de 2 L
- Vaso de precipitados de 2 L
- Aspersor de plástico
- Tubo de vidrio de 16 \* 150 cm
- Frasco de vidrio de 1 L con tapón de hule
- Embudo de tamaño adecuado
- Perilla de plástico
- Etiquetas
- Alcohol etílico FNEUM

##### Procedimiento:

1. Cerrar la válvula de salida de la marmita a ser muestreada.
2. Usando guantes limpios enjuagarse las manos con alcohol etílico y todo el material que vaya a emplearse.
3. Rocíar por medio de un aspersor 1 L de alcohol etílico sobre toda la superficie interior de la marmita.

4. Succionar el alcohol etílico del fondo de la marmita, con un tubo de vidrio y una perilla, recolectarlo en un recipiente.
5. Trasvasar el alcohol etílico al frasco de vidrio, tapar el frasco y etiquetarlo.
6. Enviar la muestra para que sea analizada.

## PROCEDIMIENTO PARA EL MUESTREO DE ANALISIS QUIMICO DE LAS VALVULAS DE SALIDA DE LAS MARMITAS DE 1000 Y 2000 L

### Objetivo:

Establecer los pasos a seguir en la toma de muestra para análisis químico de las válvulas de salida de las marmitas de 1000 y 2000 L utilizadas en la elaboración de la crema.

### Material:

- Uniforme
- Cofia
- Cobrebocas
- Lentes de seguridad
- Guantes de hule látex
- Recipiente de acero inoxidable de capacidad adecuada
- Vaso de precipitados de 2L graduado
- Tubo de vidrio de 16\*150 cm
- Embudo de tamaño adecuado
- Frasco de vidrio de 1 L con tapón de hule
- Etiquetas
- Alcohol etílico FNEUM

### Procedimiento:

1. Cerrar la válvula de la marmita a ser muestreada.
2. Usando guantes limpios enjuagarse las manos y el material a emplear con alcohol etílico.
3. Vertir 1 L de alcohol etílico, por medio de un tubo de vidrio y un embudo, sobre la válvula de la marmita. Retirar el tubo y el embudo.
4. Abrir y cerrar completamente la válvula varias veces hasta que termine de salir el alcohol etílico, recibirlo en un recipiente de acero inoxidable.

5. Vaciar el alcohol a un frasco de vidrio limpio, taponarlo y etiquetarlo.

6. Enviar la muestra para que sea analizada.



## PROCEDIMIENTO PARA EL MUESTREO DE ANALISIS QUIMICO DE LA BOMBA DE TRASVASE

### Objetivo:

Establecer los pasos a seguir en la toma de muestra para análisis químico de la bomba de trasvase y descarga empleada en la elaboración de la crema.

### Material:

- Uniforme
- Cofia
- Cubrebocas
- Guantes de hule látex
- Lentes de seguridad
- Vaso de precipitados de 1 L
- Recipiente de acero inoxidable de capacidad adecuada
- Frasco de vidrio con tapón de hule
- Etiquetas
- Alcohol etílico FNEUM

### Procedimiento:

1. Usando guantes de hule látex enjuagar el material que vaya a emplearse con alcohol etílico.
2. Vertir en un recipiente de acero inoxidable 1 L de alcohol etílico y enjuagar con éste, una por una, las piezas de la bomba. Después de enjuagar cada pieza, colocarla en el papel aluminio donde se encontraba y cubrirla con éste.
3. Trasvasar el alcohol etílico obtenido del enjuague de las piezas a un frasco de vidrio y colocarle el tapón. Etiquetar el frasco.
4. Enviar la muestra para que sea analizada.

**PROCEDIMIENTO PARA EL MUESTREO DE ANALISIS QUIMICO DE LAS MANGUERAS UTILIZADAS EN EL TRASVASE Y DESCARGA DEL PRODUCTO**

**Objetivo:**

Establecer los pasos a seguir en la toma de muestras para análisis químico de las mangueras de trasvase y descarga empleadas en la elaboración de la crema.

**Material:**

- Uniforme
- Cofia
- Cubrebocas
- Guantes de hule látex
- Lentes de seguridad
- Frasco de vidrio de 1 L con tapón de hule
- Vaso de precipitados de 1 L
- Embudo de tallo corto
- Alcohol etílico FNEUM
- Etiquetas

**Procedimiento:**

1. Enjuagar con alcohol etílico, usando guantes limpios, el material que vaya a emplearse.
2. Vertir 1 L de alcohol etílico; auxiliándose con un embudo; dentro de la manguera, tomándola por ambos extremos para contenerlo dentro de la misma.
3. Mover la manguera a manera de que el alcohol toque toda la superficie interna. Vertir con ayuda de un embudo el alcohol a un frasco de vidrio y tapar el frasco.
4. Etiquetar el frasco y enviar la muestra para que sea analizada.

## PROCEDIMIENTO PARA EL MUESTREO DE ANALISIS QUIMICO DE LOS ACCESORIOS AUXILIARES DEL EQUIPO

### Objetivo:

Establecer los pasos a seguir en la toma de muestra para análisis químico de los accesorios auxiliares del equipo (regla de aforo, pala y termómetro) empleados en la elaboración de la crema.

### Material:

- Uniforme
- Cofia
- Cubrebocas
- Guantes de hule látex
- Lentes de seguridad
- Recipiente de acero inoxidable de capacidad adecuada
- Frasco de vidrio de 1 L con tapón de hule
- Etiquetas
- Aspersor de plástico
- Alcohol etílico FNEUM

### Procedimiento:

1. Enjuagar con alcohol etílico, usando guantes limpios, el material que vaya a emplearse.
2. Vertir el alcohol etílico en un aspersor de plástico y rociar con él todas las superficies del accesorio. Recibir el alcohol en un recipiente.
3. Trasvasar el alcohol recolectado en el recipiente, al frasco de vidrio y colocarle el tapón. Etiquetar el frasco
4. Enviar la muestra para que sea analizada.

**PROCEDIMIENTO PARA EL MUESTREO MICROBIOLÓGICO DE LAS MARMITAS  
DE 1000 Y 2000 L**

**Objetivo:**

Establecer los pasos a seguir en la toma de muestra para análisis microbiológico de las marmitas de 1000 y 2000 L utilizadas en la elaboración de la crema.

**Material:**

- Uniforme
- Cofia
- Cubrebocas
- Lentes de seguridad
- Guantes de hule látex
- Solución sanitizante (alcohol etílico o cloruro de benzalconio)
- Hisopos de algodón estériles
- Tubos de ensayo con solución reguladora de fosfatos pH 7.2 estériles

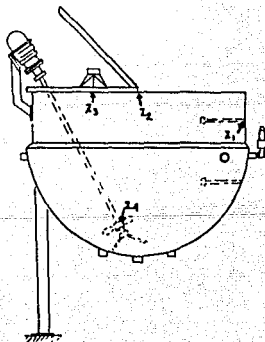
**Procedimiento:**

1. Usando guantes de hule látex enjuagarse las manos con solución sanitizante.
2. Mojar un hisopo en la solución reguladora de fosfatos de un tubo de ensayo.
3. Frotar el hisopo mojado sobre la superficie de la marmita, en la zona de muestreo que corresponda, haciendo movimiento de arriba a abajo y de derecha a izquierda y girando el hisopo. La superficie muestreada debe comprender un área de aproximadamente 1 pulgada cuadrada.

4. Introducir el hisopo dentro del tubo de ensayo que contiene solución reguladora de fosfatos. Tapar el tubo y etiquetarlo.
5. Enviar la muestra para que sea analizada.

**Nota:** Las zonas de muestreo de las marmitas de 1000 y 2000 L son:

- Zona 1:** superficie de la marmita a la altura de las varillas de sostén de la regla de aforo
- Zona 2:** superficie de la marmita a la altura de las abrazaderas de la tapa
- Zona 3:** superficie de la tapa a la altura del extractor de vapores
- Zona 4:** superficie de la propela.



**PROCEDIMIENTO PARA EL MUESTREO MICROBIOLÓGICO DE LAS VALVULAS  
DE LAS MARMITAS DE 1000 Y 2000 L DE CAPACIDAD**

**Objetivo:**

Establecer los pasos a seguir en la toma de muestra para análisis microbiológico de las válvulas de las marmitas de 1000 y 2000 L, utilizadas en la elaboración de la crema.

**Material:**

- Uniforme
- Cofia
- Lentes de seguridad
- Cubrebocas
- Guantes de hule látex
- Solución sanitizante (alcohol etílico o cloruro de benzalconio)
- Tubos de ensayo con solución reguladora de fosfatos pH 7.2 estériles
- Hisopos de algodón estériles
- Etiquetas

**Procedimiento:**

1. Usando guantes de hule látex, lavarse las manos con solución sanitizante y rociar un poco de ésta en un radio de 20 cm cercano a la salida de la válvula de la marmita.
2. Mojar un hisopo en la solución reguladora de fosfatos de un tubo de ensayo.
3. Abrir la válvula de salida de la marmita e introducir el hisopo mojado dentro de la válvula, frotar el hisopo sobre la superficie interna de la válvula haciendo movimientos de arriba a abajo y alrededor del diámetro de la válvula girando el hisopo. La superficie muestreada

debe comprender un área de aproximadamente una pulgada cuadrada.

4. Sacar el hisopo de la válvula e introducirlo en el tubo de ensayo que contiene la solución reguladora de fosfatos. Tapar el tubo y etiquetarlo.
5. Enviar la muestra para que sea analizada.

**PROCEDIMIENTO PARA EL MUESTREO MICROBIOLÓGICO DE LAS MANGUERAS UTILIZADAS EN EL TRASVASE Y DESCARGA DE PRODUCTO**

**Objetivo:**

Establecer los pasos a seguir en la toma de muestra para análisis microbiológico de las mangueras de trasvase y descarga de producto empleadas en la elaboración de la crema.

**Material:**

- Uniforme
- Cofia
- Lentes de seguridad
- Cubrebocas
- Guantes de hule látex
- Solución sanitizante (alcohol etílico o cloruro de benzalconio)
- Tubos de ensayo con solución reguladora de fosfatos pH 7.2 estériles
- Hisopos de algodón estériles
- Etiquetas

**Procedimiento:**

1. Usando guantes de hule látex enjuagarse las manos con solución sanitizante.
2. Mojar un hisopo en la solución reguladora de fosfatos de un tubo de ensayo.
3. Introducir completamente el hisopo mojado dentro de la manguera y frotar el hisopo sobre la superficie de ésta, haciendo movimientos de arriba a abajo y alrededor del diámetro de la manguera girando el hisopo. La superficie a muestrear debe comprender un área de aproximadamente una pulgada cuadrada.



4. Sacar el hisopo de la manguera e introducirlo dentro del tubo de ensayo que contiene la solución reguladora de fosfatos. Tapar el tubo y etiquetarlo.
5. Enviar la muestra para que sea analizada.

## PROCEDIMIENTO PARA EL MUESTREO MICROBIOLÓGICO DE LA BOMBA REMSA DE TRASVASE Y DESCARGA DE PRODUCTO

### Objetivo:

Establecer los pasos a seguir en la toma de muestra para análisis microbiológico de la bomba Remsa utilizada en el trasvase y descarga de producto.

### Material:

- Uniforme
- Cofia
- Lentes de seguridad
- Cubrebocas
- Guantes de hule látex
- Solución sanitizante (alcohol etílico o cloruro de benzalconio)
- Tubos de ensayo con solución reguladora de fosfatos pH 7.2 estériles
- Hisopos de algodón estériles
- Etiquetas

### Procedimiento:

1. Usando guantes de hule látex limpios enjuagarse las manos con solución sanitizante.
2. Mojar un hisopo en la solución reguladora de fosfatos de un tubo de ensayo.
3. Frotar el hisopo mojado sobre la superficie a muestrear haciendo movimiento de arriba a abajo, de derecha a izquierda y girando el hisopo. La superficie muestreada debe comprender un área de aproximadamente una pulgada cuadrada.

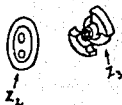
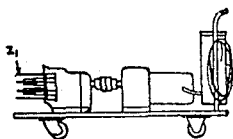
4. Introducir el hisopo dentro del tubo de ensayo que contiene la solución reguladora de fosfatos. Tapar el tubo y etiquetarlo.
5. Enviar la muestra para que sea analizada.

**Nota:**

Las zonas de muestreo de la bomba son:

Zona 1 : Los tornillos de la flecha

Zona 2 y 3 : Dos piezas cualesquiera de la bomba como pueden ser el rotor, el cuerpo de la bomba, los engranes, la tapa, etc.



## PROCEDIMIENTO PARA EL MUESTREO MICROBIOLÓGICO DE LOS ACCESORIOS AUXILIARES DEL EQUIPO.

### Objetivo:

Establecer los pasos a seguir en la toma de muestra para análisis microbiológico de los accesorios auxiliares del equipo ( pala, regla de aforo y termómetro) empleados en la elaboración de la crema.

### Material:

- Uniforme
- Cofia
- Lentes de seguridad
- Cubrebocas
- Guantes de hule látex
- Solución sanitizante (alcohol etílico o cloruro de benzalconio)
- Tubos de ensayo con solución reguladora de fosfatos pH 7.2 estériles
- Hisopos de algodón estériles
- Etiquetas

### Procedimiento:

1. Usando guantes de hule látex limpios lavarse las manos con solución sanitizante.
2. Mojar un hisopo en la solución reguladora de fosfatos de un tubo de ensayo.
3. Frotar el hisopo mojado sobre la superficie a muestrear haciendo movimiento de arriba a abajo y de derecha a izquierda y girando el hisopo. La superficie muestreada debe comprender un área de una pulgada cuadrada.
4. Introducir el hisopo en un tubo de ensayo que contenga

solución reguladora de fosfatos. Tapar el tubo y etiquetarlo.

5. Enviar la muestra para que sea analizada.

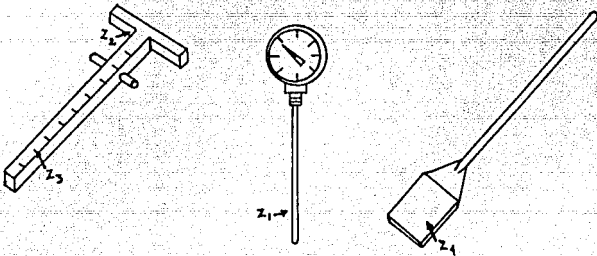
**Nota:** Las zonas de muestreo de los accesorios son:

Zona 1 : Vástago del termómetro

Zona 2 : Parte superior de la regla de aforo

Zona 3 : Parte inferior de la regla de aforo

Zona 4 : Parte inferior de la pala



APENDICE IV

MAQUINA LAVADORA TOMAO F - 150

Es una máquina hidrolavadora que funciona con un motor trifásico de 5.5 Hp acoplado, alcanza una presión de 250 bar. Tiene integradas una pistola por la que se encuentra la salida de agua a presión y una toma de detergente líquido que va al depósito de agua. La presión de salida del agua es regulada mediante una manivela y un manómetro con carátula de vidrio indica la presión de operación.