

300627

4  
2ij

**UNIVERSIDAD LA SALLE**

ESCUELA DE CIENCIAS QUÍMICAS  
Incorporada a la U.N.A.M.

"VALIDACION DEL PROCESO DE LIMPIEZA EN EL EQUIPO  
UTILIZADO PARA LA FABRICACION DE CEFALOSPORINAS  
EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA".

TESIS PROFESIONAL  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA  
P R E S E N T A  
YESSICA MAGDALENA CRUZ FERNANDEZ

Dirigida por:  
QFB. CARLOS MARTINEZ AQUINO

MEXICO, D.F.

1996

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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 esta 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.

# TESIS CON FALLA DE ORIGEN

---

Dedico esta Tesis a todos  
los que hicieron posible  
el éxito de la misma.

---

## Indice

Objetivos	página
Objetivo general.	1
Objetivos específicos.	1

### Capítulo I

**El proceso de validación de limpieza del equipo utilizado en la fabricación de cefalosporinas.**

1. Antecedentes generales.	2
2. Requerimientos generales.	3
3. Evaluación de la validación de la limpieza.	4
4. Establecimiento de los límites.	10
5. Otros aspectos.	11

### Capítulo II

**Estrategias, técnicas y métodos analíticos útiles en el proceso de validación de la limpieza.**

1. Procedimientos de limpieza.	13
2. Agentes de limpieza.	14
3. Condiciones del proceso.	16
4. Factores de diseño.	19
5. Estrategias de limpieza.	20
6. Métodos de muestreo.	20
7. Métodos analíticos.	22

### Capítulo III

**Seguridad contra Riesgo.**

1. Veneno contra medicina.	26
2. Aspectos generales sobre las cefalosporinas.	27
3. La Dosis/Respuesta y la Seguridad/Riesgo	29
4. Respuesta farmacológica/toxicológica	30
5. Factores que afectan la respuesta.	33

## Capítulo IV

### Límite de Exposición y Límite Residual de Aceptación.

1. Límite de Exposición.	34
2. Definición del "peor caso".	38
3. Fórmula para el cálculo del Factor de Riesgo	39
4. Límite Residual de Aceptación.	40
5. Fórmula de LIREA para Agua de Enjuague.	41
6. Fórmula de LIREA para Hisopos.	42

## Capítulo V

### Investigación de Campo.

1. Productos subsecuentes.	43
2. Manual de procedimientos de limpieza.	47
3. Validación del método analítico para cefalosporinas.	50
4. Validación del método analítico para detergente (CIP-100).	61
5. Validación de los métodos de muestreo y su correspondiente aplicación en un caso práctico.	66
6. Determinación de CIP-100 por agua de enjuague.	67
7. Determinación de CIP-100 por hisopos.	70
8. Determinación de cefalosporinas por agua de enjuague.	72
9. Determinación de cefalosporinas por hisopos.	73
10. Determinación del "peor caso".	74
11. Cálculo del Factor de Riesgo.	75
12. Cálculo de LIREA en agua de enjuague para productos subsecuentes.	78
13. Cálculo de LIREA con hisopos para productos subsecuentes.	80
14. Información reciente.	82

## **Capítulo VI**

### **Documentación mínima para validar el proceso de limpieza.**

1. Criterios de aceptación.	85
2. Responsabilidades.	86
3. Procedimiento.	88
4. Descripción del proceso, análisis y monitoreo.	91
5. Revisión de los procedimientos de muestreo	93
6. Secado, almacenamiento y análisis microbiológico del equipo.	94
7. Métodos analíticos.	94
8. Métodos de muestreo.	95
9. Métodos de muestreo con hisopos.	96
10. Investigación de fallas en el proceso.	97
11. Preparación del reporte final de la validación.	98
12. Notificación del reporte final de la validación.	98
13. Aprobación del reporte final de la validación.	98
<b>Conclusiones.</b>	<b>99</b>
<b>Tablas.</b>	<b>102</b>
<b>Figuras.</b>	<b>103</b>
<b>Diagramas.</b>	<b>103</b>
<b>Gráficas.</b>	<b>104</b>
<b>Bibliografía.</b>	<b>105</b>

## Objetivos.

### ◆ General.

Proponer una metodología para la validación de limpieza de los equipos utilizados en la fabricación de productos de dosificación oral en la Industria Farmacéutica.

### ◆ Específicos.

- a) Concientizar a la Industria Farmacéutica de que cualquier tipo de principio activo e incluso el agente de limpieza utilizado en el proceso de limpieza del equipo pudiera ser acarreado como residuo en el siguiente proceso de manufactura y que por lo tanto este hecho constituye hoy en día un factor de alto riesgo toxicológico y farmacológico para la salud del individuo.
- b) Demostrar, en base a un razonamiento lógico y científico, la validación del proceso de limpieza.
- c) Proporcionar la documentación mínima y necesaria para desarrollar la validación de limpieza en base a una investigación de campo.

## Capítulo I

### El proceso de validación de limpieza del equipo utilizado en la fabricación de cefalosporinas.

#### 1. Antecedentes Generales.

Para la FDA, requerir que el equipo esté perfectamente limpio antes de cualquier proceso de manufactura, no fue un descubrimiento nuevo; las normas GMP de 1963 especificaron lo siguiente: "El equipo deberá mantenerse limpio y en perfecto orden". Una sección similar sobre éste aspecto se encuentra incluido también en las normas de GMP de 1978. Por supuesto, el hecho de requerir que el equipo esté completamente limpio antes de utilizarse fue con el único fin de prevenir la contaminación o ciertamente la adulteración de los productos farmacéuticos.

Históricamente hablando, se realizaron una serie de investigaciones por parte de la FDA con el objetivo de buscar casos de limpieza inadecuada o un mantenimiento ineficiente del equipo, pero debe mencionarse que los resultados obtenidos los consternaron al percatarse de la contaminación existente entre fármacos no penicilínicos con penicilínicos y entre distintos productos farmacéuticos con esteroides u hormonales de alto potencial farmacológico y toxicológico.

Este aspecto es de vital importancia ya que la exposición del sujeto a este tipo de fármacos contaminados con otro tipo de principios activos no presentes en la formulación original ocasiona reacciones secundarias y posiblemente de tipo alérgico por parte del segundo principio activo, acarreado como residuo, durante el proceso de fabricación .

Por ello mismo la FDA emite un importante llamado de alerta en el año de 1992, en el cual se hace notar que el proceso de fabricación de esteroides potentes así como de productos no esteroideos hacían uso de un mismo equipo. Para la FDA esto significaba poner en peligro la salud de los consumidores debido al factor de riesgo que englobaba este tipo de contaminación.

En las compañías se había iniciado recientemente un programa de validación de limpieza al mismo tiempo en que se habían empezado las inspecciones por parte de la FDA pero éste programa se consideró inadecuado. Una de las razones para esta consideración fué que las compañías únicamente se dedicaban a buscar toda evidencia posible que demostrara la ausencia de contaminantes en la materia prima. Sin embargo la FDA logró, en base a pruebas obtenidas por cromatografía en capa fina (CCF) realizadas sobre el agua de enjuague, demostrar que existían residuos del producto anterior en el equipo antes de iniciarse el siguiente proceso de manufactura.

## 2. Requerimientos generales.

Se espera que las compañías proporcionen los procedimientos de operación detallados del proceso de limpieza que se utilizaron en las distintas piezas de un equipo.

En caso de realizar un sólo proceso de limpieza entre diferentes lotes de un mismo principio activo, un proceso diferente por cada principio activo que se fabrica, ó un solo proceso específico para remover residuos solubles e Insolubles del agua de enjuague, se espera que por consiguiente cada uno de estos procedimientos se registren y sean lo suficientemente claros para ser ejecutados.

Las compañías farmacéuticas deberán utilizar un mismo equipo para ciertos procesos de manufactura que producen residuos difíciles de remover.

Una vez que las compañías hayan obtenido sus procedimientos generales sobre el cómo realizar el proceso de limpieza, los procedimientos de muestreo, los métodos analíticos y los protocolos específicos de validación para cada uno de los sistemas de manufactura deberán validarse bajo parámetros y factores óptimos incluyendo la sensibilidad de los métodos a emplear.

Los estudios de validación que se procesen deberán realizarse bajo las mismas condiciones que han sido especificadas en los protocolos y además se deberá documentar cada uno de los resultados obtenidos durante los estudios de la validación.

Por último se espera que cada una de las compañías realice un reporte final, el cual deberá estar aprobado por un supervisor el que indicará si el proceso de limpieza ha sido validado. Los resultados deberán contener una conclusión que describa si fue posible reducir niveles de residuos hacia un nivel aceptable.

### 3. Evaluación de la Validación de la limpieza

Algunos aspectos observados durante las inspecciones realizadas por la FDA en el proceso de validación de limpieza fueron los siguientes:

- ◆ El primer paso fue considerar el objetivo principal del proceso de validación. Ante esta acción se detectó que algunas compañías no lograban determinarlos con exactitud.
- ◆ Durante las inspecciones fue usual observar que no se llevaban a cabo

técnicas de muestreo, lo cual implicaba no asegurar el programa de validación de limpieza.

- ◆ Así mismo, durante la evaluación se pudo observar gran inquietud por parte del personal que realizaba el proceso de validación sobre ciertos aspectos que ellos mismos no podían delimitar como por ejemplo: ¿hasta qué punto una pieza de equipo o un sistema están realmente limpios?, ¿Qué tan variable debe ser el proceso de limpieza entre un lote y otro y entre un producto y otro?, ¿Qué tan factible resulta realizar una limpieza manual ó tan sólo utilizar un solvente o un agente de limpieza es suficiente para el lavado del equipo?.

Las respuestas a las preguntas anteriores son obviamente importantes para la inspección y evaluación del proceso de limpieza. Esto es con el fin de llegar a la efectividad total en el proceso, además estas preguntas deben ser identificadas paso a paso durante el proceso.

En base a lo anterior es de vital importancia que se lleve a cabo la validación de limpieza del equipo utilizado en todos los procesos de fabricación en la Industria Farmacéutica con el único fin de evitar elevar el alto riesgo toxicológico y farmacológico en que podrían estar expuestos los pacientes.

A continuación se describen los aspectos que se consideraron durante la evaluación:

- a) Diseño del equipo.  
Haciendo una observación general sobre el diseño del equipo, se encontraron diferentes tipos de sistemas para el proceso de limpieza, entre ellos están el sistema semiautomático o el sistema automático.

Ambos sistemas están bajo una consideración muy importante ya que en el caso de existir, dentro de las piezas del equipo, tuberías tipo sanitarias, sin válvulas de bola, estas deberán implementarse porque es común encontrar que dificultan el proceso de limpieza.

Los operadores encargados de realizar el proceso de limpieza tanto en equipos con sistema automático y semiautomático deberán adquirir con anticipación la experiencia que les permita hacer un proceso libre de limpieza. Así mismo deben verificarse los procedimientos y los procesos de limpieza para determinar si han sido apropiadamente identificados y validados.

En sistemas grandes, así como en los que se emplean tuberías es importante verificar los diagramas de flujo y los diagramas de las tuberías para identificar los sitios de colocación específica de las válvulas con el fin de realizar procedimientos de limpieza más efectivos. Las tuberías y válvulas deberán ser fácilmente identificables para que el operador ejecute la limpieza. Algunas veces, válvulas identificadas incorrectamente darán como resultado un proceso de limpieza inadecuado.

La presencia de factores críticos durante el proceso también deberán añadirse en la documentación del procedimiento, identificando y controlando el tiempo entre el final del proceso y el principio de cada limpieza. Cuando se trata de productos tópicos como cremas, suspensiones, etc., en donde al secarse los residuos afecta directamente la eficiencia de la limpieza, subsecuentemente éste equipo deberá sujetarse a procesos de limpieza más profundos.

b) Procedimientos y documentación del proceso de limpieza.

Dependiendo de la complejidad del sistema y del proceso de limpieza, así como de la capacidad y entrenamiento de los operadores, la cantidad de documentación necesaria para ejecutar varios tipos de limpieza ó procedimientos de limpieza será mayor o menor.

Entre más complejo sea el proceso de limpieza, más importancia tendrá documentar los factores críticos que afectan durante el proceso de limpieza. Para ello debe existir una documentación específica del equipo, la cual deberá incluir información apropiada acerca del cómo y cuándo es válido limpiar. Sin embargo aunque la operación de limpieza es relativamente simple, debe existir documentación suficiente y además de fácil ejecución, donde el operador no tenga que realizar los cálculos de áreas, volumen y tiempo de manera arbitraria.

Otros factores tales como la duración de la limpieza, niveles de residuo encontrados después de la limpieza y la variabilidad de los resultados son factores propios para determinar la cantidad de documentación requerida. Por ejemplo cuando se obtienen niveles residuales detectables después de la limpieza, particularmente cuando un proceso se cree del todo aceptable, debe entonces establecerse la efectividad del proceso o de la ejecución del operador.

Para ello se recomienda realizar evaluaciones apropiadas durante el proceso y en el momento en el que el operador ejecuta su función ya que éste sería el momento mas oportuno para encontrar el fondo real del problema. Esto, por tanto, podría requerir una documentación mas extensa.

c) Métodos analíticos.

Haciendo una determinación de la especificidad y sensibilidad de los métodos analíticos es posible detectar residuos o contaminantes. Con los avances de la tecnología analítica, los residuos provenientes de la manufactura y de los procesos de limpieza son fácilmente detectables a niveles muy bajos lo que se conoce como límite de detección.

Si los niveles residuales de contaminación no son detectados, esto no quiere decir que los contaminantes o residuos no estén presentes después de realizada la limpieza, ésto sólo significaría que los niveles de contaminación son mejores que la sensibilidad o el límite de detección que tienen los métodos analíticos.

Las compañías deberán hacer ciertos cambios en sus métodos analíticos y combinarlos con los métodos de muestreo para demostrar que los contaminantes pueden ser recuperados de la superficie del equipo así como el porcentaje al cual han sido recuperados.

d) Muestreo

Existen dos tipos generales de muestreo que han sido encontrados aceptables. El más recomendable es el método directo de muestreo en la superficie del equipo y el segundo consiste en utilizar el agua de enjuague.

- ◆ En el muestreo directo de la superficie del equipo se debe determinar el tipo de material de muestreo que se utilizará, ya que en base a estudios anteriores se ha observado que estos son capaces de interferir en la prueba. De la misma manera es importante asegurar que el medio de muestreo y el solvente utilizados permitan obtener resultados satisfactorios.

Entre las ventajas del método directo están el que se puede muestrear áreas difíciles de limpiar como son las "patas muertas" los cuales son razonablemente inaccessibles para poder ser evaluadas, dejando establecido un nivel de contaminación o residuo por cada área de superficie.

Adicionalmente, los residuos que están secos, pegados a la superficie o que son insolubles pueden ser muestreados directamente con hisopos.

- ◆ Las muestras de enjuague tienen dos ventajas, una de ellas consiste en poder muestrear un área lo suficientemente amplia, la otra es muestrear áreas inaccessibles o partes del equipo que no pueden desarmarse rutinariamente.

Una desventaja de este tipo de muestreo es que el residuo o el contaminante puede no ser soluble o en todo caso estar físicamente oculto en el equipo mismo. En la evaluación de la limpieza de un equipo con partículas secas y adheridas a la superficie no es posible verificar si en el agua de enjuague realmente se acarrean estas partículas.

- ◆ Monitoreo en el proceso de producción rutinario. Las pruebas indirectas, deben ser evaluadas y monitoreadas de manera constante una vez que el proceso de limpieza ha sido validado. Esto es particularmente cierto para la manufactura de productos farmacéuticos en reactores, centrifugas, tuberías, utilizando únicamente muestras de agua de enjuague.

**FALTA PAGINA**

**912** No. **10, 11**

## **Capítulo II**

### **Estrategias, técnicas y métodos analíticos útiles en el proceso de validación de la limpieza**

En cualquier proceso farmacéutico es importante considerar que existen factores internos y externos que afectan al proceso y que para realizar satisfactoriamente la validación de limpieza de un equipo se deberán tomar en consideración los siguientes factores como aspectos esenciales en el desarrollo del mismo:

1. Procedimientos de Limpieza.
2. Agentes de Limpieza.
3. Condiciones del Proceso.
4. Factores de Diseño.
5. Estrategias de Limpieza.
6. Métodos de Muestreo.
7. Métodos Analíticos.

1. Procedimientos de limpieza.

Los procedimientos de limpieza están considerados como factores importantes durante el proceso de validación ya que cada equipo por sus características propias de diseño requieren de procesos de limpieza específicos. Los equipos que generalmente se utilizan durante el proceso de fabricación de suspensiones tienen procedimientos de limpieza manual y por sistemas automáticos.

Los métodos de limpieza manual deberán incluir los diagramas de ensamble y desensamble del equipo, es decir diagramas donde se especifique paso a paso como deben retirarse y volver a colocar las piezas del equipo que requieren de un proceso de limpieza más laborioso y por tanto deben incluirse los pasos para realizar el prelavado, lavado, enjuague inicial y final que requieren las piezas del equipo así como los pasos para el equipo en general.

Para corroborar que el procedimiento de limpieza automático es correcto debe calificarse y verificarse que las instalaciones y el procedimiento de operación del equipo de manufactura y acondicionamiento son realmente confiables y que cumplen con las Buenas Prácticas de Manufactura.

## 2. Agentes de Limpieza.

Es importante conocer las características químicas de cada uno de los agentes de limpieza, lo que va a permitir seleccionar cual de ellos será el más efectivo de acuerdo con las necesidades que se tienen. Por ejemplo, si se desea que el detergente tenga una función solubilizante, emulsificante, dispersante ó que induzca a una hidrólisis, u oxidación ó que por último se desee que tenga una acción antimicrobiana.

Para que el agente de limpieza tenga una acción aún más efectiva sobre lo que se desea eliminar se mencionan a continuación una serie de técnicas que pueden ser empleadas sobre los residuos presentes en el equipo antes de utilizar el agente de limpieza, entre ellas están: combinar agua con un solvente, utilizar un solvente puro ó utilizar el agua de enjuague que se empleará en el enjuague final como diluyente.

Sin embargo es importante considerar una serie de ventajas y desventajas que representa utilizar solventes combinados con el agua o utilizar solventes puros para eliminar los residuos. En la Tabla No. 1 se describen las ventajas y desventajas que implica su elección:

	SOLVENTE	ACUOSO
Ventajas	Confiable	Costo
	Disponible	Seguridad
		Ecológico
Desventajas	Costo	Selección
	Disponibilidad	Confusión
	Seguridad	Uso nuevo
Otros casos	Imagen	Efectos del sustrato
		Neutralización

Tabla No. 1 Ventajas y desventajas en la elección de técnicas útiles durante el proceso de limpieza.

Entre los solventes que más fácilmente disuelven los residuos que pudieran estar adheridos en el equipo después del proceso de manufactura son el metanol, isopropanol, acetona, metil etil cetona, xileno, etc.

La mayoría de los agentes de limpieza tienen una composición química especial que facilita la eliminación de los residuos, además se considerarán efectivos para limpiar el equipo. Cada componente que integra su formulación tiene una función bien definida sobre los residuos existentes en el equipo. En la Tabla No. 2 de la siguiente página se describen los componentes y la función que desempeña:

COMPONENTE	FUNCION
Agua	Sovente
Surfactante	Solubilizante
	Emulsificante
	Dispersante
Solventes	Solubilizante
Bases	Hidrólisis, fuente alcalina
Acidos	Hidrólisis, fuente ácida
Dispersante	Solidos suspendidos
Antimicrobiano	Reductor y eliminador de microorganismos
Oxidantes	Oxidación
	Eliminador de microorganismos

Tabla No. 2 Función de los componentes de los agentes de limpieza.

### 3. Condiciones del Proceso.

Durante la validación es necesario evaluar y determinar las condiciones bajo las cuales se efectúa el proceso de limpieza, ya que la temperatura, el tiempo y la concentración son factores que pueden afectar durante el proceso de validación si no son bien especificados.

#### a) Tiempo.

Es importante determinar el tiempo que pasa entre que se dejó de usar el equipo hasta que se inició el proceso de limpieza. Esto es con el fin de conseguir información que permita conocer si los residuos que pudieran estar dentro del equipo se encuentran húmedos, secos, etc.

**FALTA PAGINA**

**No.**

**17**

Es importante mantener una temperatura constante el tiempo que dura la limpieza, si ésta disminuye la eliminación de excipientes, con son los de tipo graso dificultarían su eliminación y por tanto el proceso de limpieza.

d) Tipo de superficie.

Conocer con anticipación el tipo de superficie que será sometido a la limpieza facilitará la eliminación de los residuos. Esto mismo permitirá saber que tipo de agente de limpieza será el más efectivo sobre los residuos y el que menos daños cause a la superficie.

Entre los tipos de superficie más comunes están el acero inoxidable y el vidrio.

e) Condiciones del contaminante.

Las condiciones en que se encuentran los residuos en el equipo va a depender directamente del tiempo que ha transcurrido desde que el equipo dejó de utilizarse.

A menor tiempo transcurrido después del proceso de manufactura es probable encontrar residuos calientes y húmedos. A mayor tiempo transcurrido es más probable encontrar residuos secos y adheridos a la superficie del equipo.

f) Calidad del Agua.

Primeramente, el agua utilizada para la limpieza del equipo debe cubrir los requerimientos locales y en segunda debe tener la menor cantidad de sales en su composición química con el fin de lograr una limpieza efectiva.

Existen tres tipos de agua para el proceso de limpieza del equipo y son: agua purificada, agua para inyección y agua deionizada.

g) Enjuagues.

Deben observarse los siguientes aspectos:

- ◆ La temperatura entre cada enjuague deber ser la misma.
- ◆ El agua de enjuague del último lavado debe tener las mismas características que la que se utilizará en la fabricación del producto.
- ◆ Determinar cuántos enjuagues son suficientes.
- ◆ Utilizar una misma calidad de agua.

h) Factores Ambientales.

Los contaminantes ambientales más comunes que pueden afectar al equipo limpio se encuentran los factores externos, entre ellos están los filtros de aire, la presión interna, etc.

#### 4. Factores de diseño.

Existen partes y áreas del equipo que requieren de un proceso especial o de un proceso aún más profundo y efectivo. Esto se debe a que son partes ciertamente difíciles de limpiar por su posición, colocación en el equipo, diseño de las partes, etc. Entre las partes más comunes se encuentran las "patas muertas", esquinas y grietas, áreas de baja agitación, áreas oscuras, áreas de paso, etc.

## 5. Estrategias de limpieza.

La estrategia a seleccionar durante el desarrollo de la limpieza se verá afectado dependiendo del tipo de contaminante del que se trate, entre más adherido y seco se encuentre a la superficie, requerirá de una estrategia aún más específica. Así mismo el área, el tipo de superficie y el tipo de equipo que se necesita limpiar son factores que influyen en la elección correcta de la estrategia de limpieza.

## 6. Métodos de Muestreo.

Los métodos de muestreo que más han sido utilizados se describen a continuación:

- a) Agua de Enjuague,
- b) Hisopos y
- c) Placebo.

### a) Agua de Enjuague.

Este método de muestreo tiene las siguientes ventajas y desventajas que deberán tomarse en consideración para el desarrollo de la validación de limpieza.

#### Ventajas:

- ◆ Cubre una gran superficie de muestreo.
- ◆ Da posibilidad de tener monitoreos durante los enjuagues para verificar que están siendo eliminados los residuos.
- ◆ Tiene gran valor como herramienta de precalificación para así poder establecer las condiciones de proceso (pH).
- ◆ Es efectivo para muestrear áreas difícilmente accesibles.

Desventajas:

- ◆ No se recuperan sustancias insolubles.
- ◆ No es posible determinar si los residuos fueron removidos de la superficie del equipo.
- ◆ No se pueden obtener muestras del agua de enjuague de equipos con sistemas automáticos de limpieza.

b) Hisopos.

Se describen a continuación una serie de ventajas y desventajas que representa utilizar este método de muestreo durante la validación.

Ventajas:

- ◆ Es posible determinar exactamente el área de muestreo.
- ◆ Efectivo para residuos insolubles.
- ◆ Efectivo en el muestreo de superficies lisas.
- ◆ Muestreo de áreas difícilmente accesibles.

Desventajas:

- ◆ Se necesita desarrollar una técnica para el muestreo.
- ◆ Los operadores y los analistas requieren de entrenamiento para el manejo de los hisopos, además de que el personal debe calificarse.
- ◆ Determinación del porcentaje de recobro para cada tipo de superficie que se va a muestrear.
- ◆ Calificar al personal que muestrea mediante el estudio de recobro.

c) **Placebo.**

El método de muestreo del placebo tiene las siguientes ventajas y desventajas que deben ser tomadas en cuenta durante la validación de limpieza.

**Ventajas:**

- ◆ Involucra a todo el equipo que se utiliza en una corrida completa de manufactura.
- ◆ Se obtienen resultados bajo condiciones semejantes de operación.
- ◆ Reducción de métodos de muestreo.

**Desventajas:**

- ◆ Costo elevado.
- ◆ Destrucción total del lote de placebo.
- ◆ Homogeneización y uniformidad del contaminante en el lote de placebo.
- ◆ No es aceptado por la FDA.

## **7. Métodos Analíticos.**

La selección del método analítico depende del tipo de residuo que se va a analizar y del cual se desea conocer su identidad, además su selección también dependerá de la sensibilidad, reproducibilidad y la linealidad que tiene el método analítico.

Los tipos de residuos que deben ser evaluados a través de métodos analíticos son: el principio activo, excipientes, el agente de limpieza, ciertos compuestos orgánicos e inorgánicos y por último residuos de tipo solubles e insolubles.

Para un mejor desarrollo y resultados satisfactorios es importante que el método analítico seleccionado sea aplicable, específico, sensible, buscar posibles fuentes de interferencia que afecta al método analítico, así mismo debe ser reproducible y fácil de ejecutar.

a) **Aplicabilidad.**

El método analítico seleccionado deberá cubrir las necesidades de los objetivos, también deberá ser efectivo para el desarrollo del análisis para que sea aplicable.

Por último, la información que se proporcione sobre la metodología analítica deberá ser actual y confiable.

b) **Especificidad.**

De acuerdo con las características propias de cada método analítico, éstos se dividen en tres tipos:

- i. **Específico.**
- ii. **Semi-Específico.**
- iii. **No-Específico.**

i. **Métodos Específicos.**

Los métodos específicos que se utilizan para el desarrollo de los análisis son los siguientes:

- ◆ **Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución.**
- ◆ **Cromatógrafo de Gases.**
- ◆ **Electroforesis Capilar.**
- ◆ **Absorción Atómica.**
- ◆ **Espectrofotómetro Infrarrojo Transformada de Fourier.**

ii. Métodos Semi-Específicos.

Entre este tipo de métodos están considerados los siguientes:

- ◆ Titulación.
- ◆ Espectrofotometría Ultravioleta.

iii. Métodos No-Específicos.

Los métodos no-específicos que se utilizan para los análisis son:

- ◆ Conductividad.
- ◆ Análisis de Carbono Orgánico Total.

c) Sensibilidad.

Las muestras que se someten a un análisis específico a través de una metodología analítica deberán manejarse en concentraciones equivalentes en ppm, ppb ó en porcentaje con el fin de obtener la sensibilidad del método.

A través de la sensibilidad del método se puede determinar el Límite de Detección y el Límite de Cuantificación

El Límite de Detección se define como la cantidad mínima que puede ser detectada por el equipo analítico pero no necesariamente cuantificada, a su vez, el Límite de Cuantificación se define como la cantidad mínima que puede ser cuantificada por el equipo analítico seleccionado.

d) Interferencia.

Los factores que afectan al equipo durante el desarrollo del proceso analítico pueden ser de dos tipos: Internos y externos.

Entre los factores internos se encuentran:

- ♦ Si existiera interferencia desde que la muestra estándar es analizada, el método analítico deberá ser capaz de detectarlo.
- ♦ Los métodos seleccionados no deben interferir en el análisis si son apropiadamente diseñados.

Los factores externos que sean capaces de provocar interferencia sobre el método analítico deberán determinarse como una propiedad no específica del método.

e) **Reproducibilidad.**

Para validar que un método analítico es reproducible deberá analizarse dos veces una misma muestra, los resultados obtenidos de las muestras deberán ser por tanto reproducibles.

Si un método analítico no es reproducible en los resultados, entonces no puede considerarse confiable para poder continuar con la validación.

f) **Fácil de Usar.**

El método analítico que ha sido seleccionado deberá ser fácilmente comprendido por todos los departamentos y por el personal que interviene en el proceso analítico.

La metodología analítica que se desarrolle para realizar los análisis de la validación del proceso de limpieza deberán tener un lenguaje sencillo, entendible y fácilmente ejecutable para obtener resultados confiables.

## Capítulo III

### Seguridad contra Riesgo

#### 1. Veneno contra Medicina.

Teniendo conocimiento de que un producto puede contaminarse con trazas de cualquier otro producto farmacéutico e inclusive con el agente de limpieza es importante identificar el límite en el cual la dosis ingerida de un fármaco, con acción farmacológica específica, puede convertirse en un "veneno"

Un veneno, según el diccionario es "toda sustancia tóxica, de origen animal o vegetal, que al actuar sobre determinados organismos les produce alteraciones, parálisis temporal o permanente e incluso la muerte", también veneno significa "cualquier cosa nociva a la salud".

En contraposición a ésta definición tenemos que una medicina es "toda sustancia que tiene por objeto la curación o alivio de las enfermedades del hombre y la conservación de la salud".

Por tanto la seguridad que engloba seguir las especificaciones del número de dosis ó la cantidad en mg permitidos al día, de cualquier producto farmacéutico es importante para no sobrepasar el límite en el cual un medicamento puede convertirse en un riesgo para la salud, es decir, convertirse en un veneno para el paciente en cuestión.

Lo anterior es porque cualquier tipo de cefalosporinas administrada por cualquier vía ofrece el peligro de desencadenar reacciones alérgicas. Estas reacciones pueden presentarse tanto en personas que ya han recibido una medicación previa de cualquier tipo de cefalosporinas y por cualquier vía, así como en los pacientes que nunca han recibido esta clase de medicamento.

A continuación se anexa la información necesaria para comprender más a fondo las características químicas y farmacológicas que representan las cefalosporinas.

## 2. Aspectos generales sobre las cefalosporinas.

<sup>1</sup>Las cefalosporinas fueron aisladas por Brotzu en 1948. Se observó que los filtrados crudos del cultivo de este hongo inhibían el crecimiento in vitro del *Staph. aureus* y curaba las infecciones estafilocócicas y la fiebre tifoidea en el hombre. Se vio que los líquidos de cultivo en los que se cultivaba el hongo contenía antibióticos denominados *cefalosporinas*.

### a) Mecanismo de acción.

Las cefalosporinas de primera generación tienen buena actividad contra grampositivos y una acción algo modesta contra microorganismos gramnegativos. Las cefalosporinas de segunda generación son algo más activas contra los microorganismos gramnegativos, pero mucho menos que los agentes de tercera generación. Por lo general, las cefalosporinas de tercera generación son menos activas contra los cocos grampositivos que las de primera generación, pero su acción contra las Enterobacteriaceae, incluyendo cepas productoras de betalactamasa, es mucho mayor.

<sup>1</sup> Goodman y Gilman; LAS BASES DE LA FARMACOLOGIA TERAPEUTICA, Ed. Panamericana, 8a edición. Pp. 1053-1054.

b) Reacciones Adversas.

Las reacciones de hipersensibilidad a las cefalosporinas son los efectos colaterales más comunes y no existe evidencia que indique la mayor o menor probabilidad de cualquier cefalosporina individual de producir dicha sensibilización.

Las reacciones parecen ser idénticas a las causadas por las penicilinas y esto puede relacionarse con la estructura betalactámica compartida por ambos grupos de antibióticos, se observaron reacciones inmediatas, como anafilaxia, broncoespasmo y urticaria. Es más común el desarrollo de erupciones maculopapulosas, por lo general después de varios días de tratamiento.

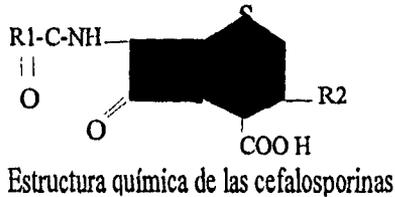


Figura No.1. Estructura química de las cefalosporinas

A causa de la similitud en la estructura de las penicilinas y las cefalosporinas los pacientes que son alérgicos a esta clase de agentes puede manifestar reactividad cruzada cuando se administra un miembro de la otra clase.

Los enfermos con un antecedente de una reacción leve o tardía a la penicilina parecen presentar un riesgo menor de erupción u otras reacciones alérgicas después de la administración de una cefalosporina. Sin embargo, es necesario ser muy cauteloso con la administración de una cefalosporina a los pacientes que han tenido una reacción inmediata, grave y reciente a la penicilina.

c) Usos terapéuticos.

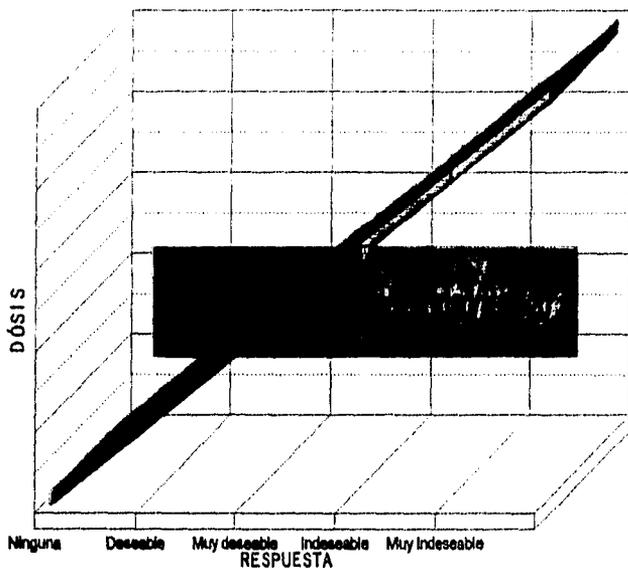
Las cefalosporinas son antibióticos muy usados. Desafortunadamente, a menudo se han utilizado en exceso para condiciones que podrían haber sido tratadas en forma adecuada con antibióticos mucho menos costosos.

Las cefalosporinas, en combinación con aminoglucósidos o solas, se han considerado como los fármacos de elección para el tratamiento de infecciones graves causadas por *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Serratia* y especies de *Haemophilus*.

### 3. La Dosis/Respuestas y la Seguridad/Riesgo.

Diariamente un individuo requiere ingerir dosis óptimas de oxígeno por día sin ocasionar una respuesta indeseable; sin embargo al considerar que este mismo individuo puede ingerir diferentes tipos de fármacos a diferentes dosis, entonces será de gran importancia considerar que existen límites en los cuales una dosis puede afectar al individuo en cuestión. Es decir que tanto "veneno" puede ingerir por día y que tipo de respuesta podría presentar el individuo.

De acuerdo con el límite de seguridad existe un nivel de respuesta y un tipo de respuesta específica en el organismo por cada tipo de principio activo. En la siguiente página se describe la gráfica de la dosis como un paradigma de la respuesta:

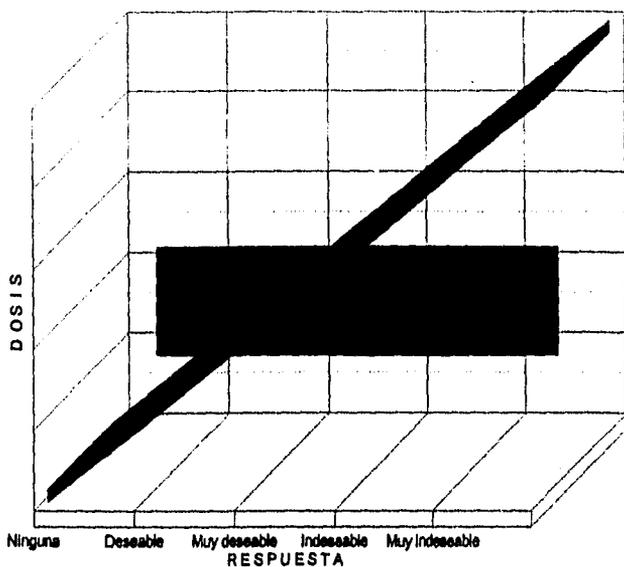


Grafica No.1. Dosis/Respuesta. Riesgo/Seguridad.

Como puede observarse en la Grafica No. 1, una dosis puede inducir desde "ninguna" respuesta hasta una "muy indeseable".

#### 4. Respuesta farmacológica/toxicológica.

La respuesta que puede tener el organismo al ingerir una dosis de un fármaco puede caer en diferentes áreas de interes como se representa en la Gráfica No. 2 de la siguiente página:



Grafica II. Area farmacológica/Area toxicológica.

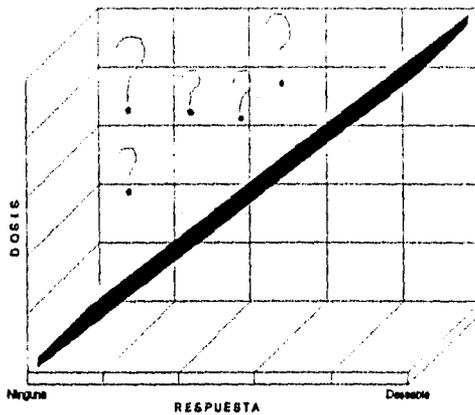
El área farmacológica, clínicamente hablando abarca desde una respuesta "deseable" a una "muy deseable", pero cuando esta dosis induce a una respuesta toxicológica hablamos de una área de interés "indeseable" o "muy indeseable".

Ingerir un fármaco en concentraciones muy bajas o muy elevadas, es decir en dosis que salen del rango recomendado por la Evaluación de Seguridad del Fármaco, inducen a una respuesta toxicológica.

Habiéndose mencionado que la sensibilidad de cada persona al medicamento es variable. Cuando las reacciones alérgicas se presentan pueden producirse en diversas magnitudes que van desde las leves hasta las graves, y que además cualquier tipo de Cefalosporina administrada por cualquier vía ofrece el riesgo de desencadenar reacciones alérgicas, siendo que estas reacciones pueden presentarse tanto en personas que ya han recibido medicación previa de cualquier tipo de Cefalosporina y por cualquier vía, así como en los pacientes que nunca han recibido esta clase de medicamentos.

Pues bien, esto mismo puede ocurrir cuando un fármaco se encuentra contaminado con trazas de otro principio activo diferente al original provocando efectos negativos y por consiguiente poniendo en riesgo la salud y seguridad del individuo.

El área de interés en el que se puede observar efectos de mayor importancia será aquella en la que aún sabiendo que ningún fármaco está exento de presentar trazas de un principio activo diferente, estos puedan ser capaces de inducir a "ninguna" respuesta tal y como se muestra en la Gráfica No. 3 de la siguiente página:



Grafica No. 3. Ninguna respuesta.

### 5. Factores que afectan la respuesta.

Considerando que trazas de un fármaco en otro también son capaces de mantenerse en el rango de "Ninguna" respuesta, es decir no causando efecto alguno en el individuo es necesario mencionar que de cualquier forma pueden existir factores capaces de afectar el rango de "Ninguna" respuesta, entre ellos se encuentran los siguientes:

- a) Potencial de sensibilidad.
- b) Potencia y toxicidad.
  - ◆ Respuesta de individuo a individuo.
  - ◆ Intensidad de la respuesta.
- c) Nivel de respuesta farmacológica.
- d) Tipo de respuesta farmacológica.
- e) Nivel de respuesta tóxica.
- F) Tipo de respuesta tóxica.

## Capítulo IV

### Límite de Exposición y Límite Residual de Aceptación

#### 1. Límite de Exposición.

El Límite de Exposición (LIDEX) es la cantidad de producto o solvente residual permitido en una dosis diaria del producto subsecuente, el cual se expresa comúnmente en mg/sujeto/día.

El LIDEX se obtiene contactando a la Evaluación de Seguridad de los Fármacos en Estados Unidos de Norteamérica.

El comité de Seguridad de Evaluación del Fármaco ha establecido un límite de seguridad para cada tipo de producto farmacéutico con el fin de asegurar la calidad de los productos.

Es posible en la actualidad encontrar estos límites de seguridad publicados en:

- ◆ Farmacopeas,
- ◆ Artículos y
- ◆ Conferencias.

Los límites de seguridad también han sido debidamente probados a través de:

- ◆ Información sobre toxicidades en animales,
- ◆ Moléculas nuevas y
- ◆ Análisis de Estructura/Actividad.

Para definir con mayor claridad los límites de seguridad se muestran en los siguientes diagramas el por qué y el dónde debe iniciarse una validación en el proceso de limpieza y con ello mantener la seguridad y evitar riesgos innecesarios en la salud del paciente.

Tomaremos como referencia un mezclador de doble como el cual es llenado con el principio activo y los excipientes que deben adicionarse de acuerdo con el procedimiento de manufactura. Esta mezcla se conduce al área de llenado para continuar con el proceso de manufactura. Cuando esta mezcla se ha terminado es posible encontrar residuos detectables a simple vista dentro del mezclador de doble cono:

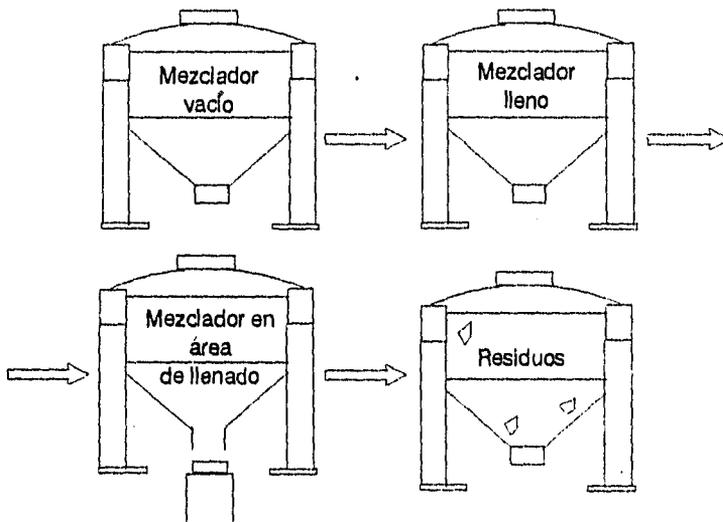


Figura No. 2. Residuos

Finalmente el proceso de manufactura ha terminado y el mezclador de doble cono ha quedado vacío pero con residuos de la mezcla y por tanto éste debe ser sometido a un proceso de limpieza.

Una vez que ha terminado este proceso de limpieza surge la pregunta:

*¿Que tan limpio es limpio?*

En diferentes procesos de manufactura es probable que un mismo equipo sea utilizado para la fabricación de otro producto farmacéutico por tanto cuando ha concluido el proceso de limpieza, a simple vista no es posible detectar residuos de principio activo ni del detergente empleado en el equipo, pero haciendo un análisis químico y físico más detallado es probable detectar trazas de algún tipo de residuo.

Este residuo no detectable a simple vista pero probablemente sí cuantificable mediante análisis químicos o físicos será acarreado en el siguiente proceso de manufactura al tratarse de "equipos de uso no dedicados", es decir, de equipos que son utilizados en más de un proceso de fabricación de diferentes productos farmacéuticos.

El hecho de que existen trazas del principio activo o inclusive del detergente utilizado en el mezclador de doble cono y que al ser utilizado como "equipo de uso común" en otro diferente proceso de manufactura las trazas se homogeneizarán en el siguiente proceso de fabricación y ésta mezcla será acarreada finalmente en el producto farmacéutico terminado.

En la siguiente página se describe lo anteriormente mencionado:

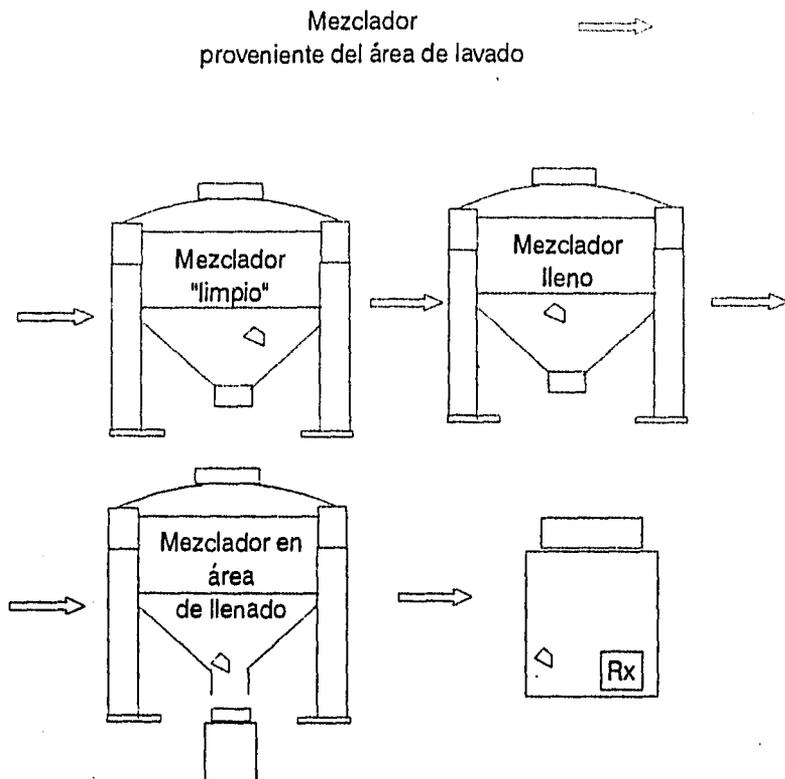


Figura No.3. Acarreo de residuos.

Por último hay que considerar que este producto farmacéutico terminado es puesto a la venta y fácilmente llega a manos de los pacientes y el efecto que pudiera tener en él va a depender de la sensibilidad del individuo.

## 2. Definición del "peor caso".

Por todo lo anteriormente explicado cuando en un mismo equipo se fabrican diferentes productos farmacéuticos de una manera subsecuente se debe determinar cual de ellos es el "peor caso".

Para determinar cual es el producto "peor caso" y con el cual deberá iniciarse la validación de limpieza, deberá basarse en los siguientes aspectos:

### i. Potencia.

El producto que tenga el menor valor de LIREA es el que se escogerá como escenario para el "peor caso" comparado con todos los demás productos que estén descritos para la validación de limpieza del equipo.

### ii. Dificultad de limpieza.

La selección del "peor caso" se determinará a través de una evaluación química de cada uno de los componentes de la formulación. Este análisis debe incluir una evaluación sobre la solubilidad de cada uno de los componentes en diferentes disolventes para determinar que productos son más fácilmente eliminados durante la limpieza y cuáles requieren de un proceso más profundo.

### iii. Potencia y Dificultad de limpieza.

Cuando es el caso de dos productos, uno que tiene la mayor potencia y que sólo se diferencia en un grado menor al límite de aquel producto que representa el de mayor dificultad de limpieza, entonces la selección del "peor caso" se basará en el límite del producto de mayor potencia.

De otra manera, tanto el producto de más dificultad de limpieza y el producto de mayor potencia deberán ser probados de manera individual.

iv. Por tamaño de lote.

El producto subsecuente que tenga el menor tamaño de lote es aquel que será considerado como el "peor caso".

v. Por presentación unitaria del producto farmacéutico terminado.

De los productos subsecuentes, el que tenga la mayor cantidad de principio activo en su presentación, es el que se considerará como el "peor caso".

vi. Por la dosis ingerida diariamente.

Haciendo una revisión bibliográfica de un fármaco puede observarse lo siguiente: "Tomar dos cápsulas de...al día". En base a lo anterior, el producto subsecuente que requiere la mayor cantidad de dosis ingerida al día, es el producto que se considera como el "peor caso".

vii. Cálculo matemático para determinar el "Peor Caso".

Teniendo conocimiento de que la sensibilidad que puede presentar cada individuo cuando se administra cualquier tipo de principio activo es necesario determinar el Factor de Riesgo de acuerdo a la siguiente ecuación:

### 3. Factor de Riesgo

$$FR = \frac{1}{TmL} (pPF)(Dtot)$$

donde:

FR = Factor de Riesgo.

TmL = Tamaño de Lote.

pPF = Peso unitario del Producto Farmacéutico.

DTot = Dosis total diaria.

#### 4. Límite Residual de Aceptación.

Para definir con claridad el Límite Residual de Aceptación, inicialmente se definirá lo que se conoce como residuo. Para el presente trabajo un residuo es todo aquel producto, solvente ó detergente remanente en ó dentro del equipo después de haber sido sometido al proceso de limpieza y que pudiera ser acarreado en productos subsecuentes.

El Límite Residual de Aceptación (LIREA) es la concentración permisible de trazas de principio activo, solvente y/o detergente en las muestras de agua de enjuague obtenidas del último enjuague realizado para el equipo en cuestión o en los hisopos que muestrean una área superficial representativa.

El valor del LIREA del principio activo se obtendrá de acuerdo al volumen del agua de enjuague o área de muestreo total, tamaño de lote, peso de la forma farmacéutica, dosis diaria para el producto que ha sido considerado como el "pero caso" y por último a través del número de equipos de uso común que intervienen en el proceso de fabricación.

Para determinar el LIREA en el agua de enjuague y en hisopos se deben considerar las siguientes fórmulas matemáticas:

5. Cálculo de LIREA para Agua de Enjuague.

a) Fórmula:

$$\text{LIREA} = \frac{(\text{LIDEX}) (\text{Tml peor caso})}{(\text{Volt enj}) (\text{pPF peor caso}) (\text{Dtot peor caso}) (\text{No. eq peor caso})}$$

donde:

LIDEX = mg/suj/día.

Tml pero caso = Tamaño de lote del producto peor caso. Kg.

Volt enj = Volumen total de agua de enjuague. Lt/eq.

pPF peor caso = Presentación unitaria del producto peor caso. mg/fco.

Dtot peor caso = Dosis total ingerida al día del producto peor caso. ml/suj/día.

No eq peor caso = No equipos involucrados en el proceso del producto peor caso. eq

b) Análisis Dimensional.

$$\text{LIREA} = \frac{(\text{mg/suj/día}) (\text{Kg})}{(\text{Lt/eq}) (\text{mg/fco})(\text{fco/ml})(\text{ml/suj/día})(\text{eq})}$$

$$\text{LIREA} = \frac{(\text{mg}) (\text{Kg})(1000\text{g/1kg})(1000\text{mg/1g})}{(\text{Lt})(1000\text{ml/1lt}) (\text{mg})}$$

$$\text{LIREA} = \frac{(\text{mg})(1000)}{\text{ml}}$$

$$\text{LIREA} = \frac{\text{mg}}{\text{ml de agua de enjuague}}$$

6. Cálculo de LIREA para Hisopos.

a) Fórmula:

$$\text{LIREA} = \frac{(\text{LIDEX}) (\text{TmL peor caso})}{(\text{AreaT}) (\text{pPF peor caso}) (\text{Dtot peor caso}) (\text{No. eq peor caso})}$$

donde:

LIDEX = mg/suj/día.

TmL pero caso = Tamaño de lote del producto peor caso. Kg.

AreaT = Area total del equipo. cm<sup>2</sup>/eq

pPF peor caso = Presentación unitaria del producto peor caso. mg/fco.

Dtot peor caso = Dosis total ingerida al día del producto peor caso. ml/suj/día

No eq peor caso = No equipos involucrados en el proceso del producto peor caso. eq

b) Análisis Dimensional.

$$\text{LIREA} = \frac{(\text{mg/suj/día}) (\text{Kg})}{(\text{cm}^2/\text{eq}) (\text{mg/fco}) (\text{fco/ml}) (\text{ml/suj/día}) (\text{eq})}$$

$$\text{LIREA} = \frac{(\text{mg}) (\text{Kg}) (1000\text{g}/1\text{kg}) (1000\text{mg}/1\text{g})}{(\text{cm}^2) (\text{mg})}$$

$$\text{LIREA} = \frac{(\text{mg}) (1.000.000)}{\text{cm}^2}$$

$$\text{LIREA} = \frac{\text{mg}}{\text{cm}^2 \text{ muestreado con hisopo}}$$

## Capítulo V

### Investigación de campo

#### 1. Productos subsecuentes.

Para la validación de limpieza de los equipos utilizados en la manufactura de cefalosporinas se seleccionó la siguiente lista de productos cefalosporínicos:

Producto	Principio Activo	mg/5ml
A	Cefadroxyl	250
B	Cefprozil	250
		125
C	Cefradina	250

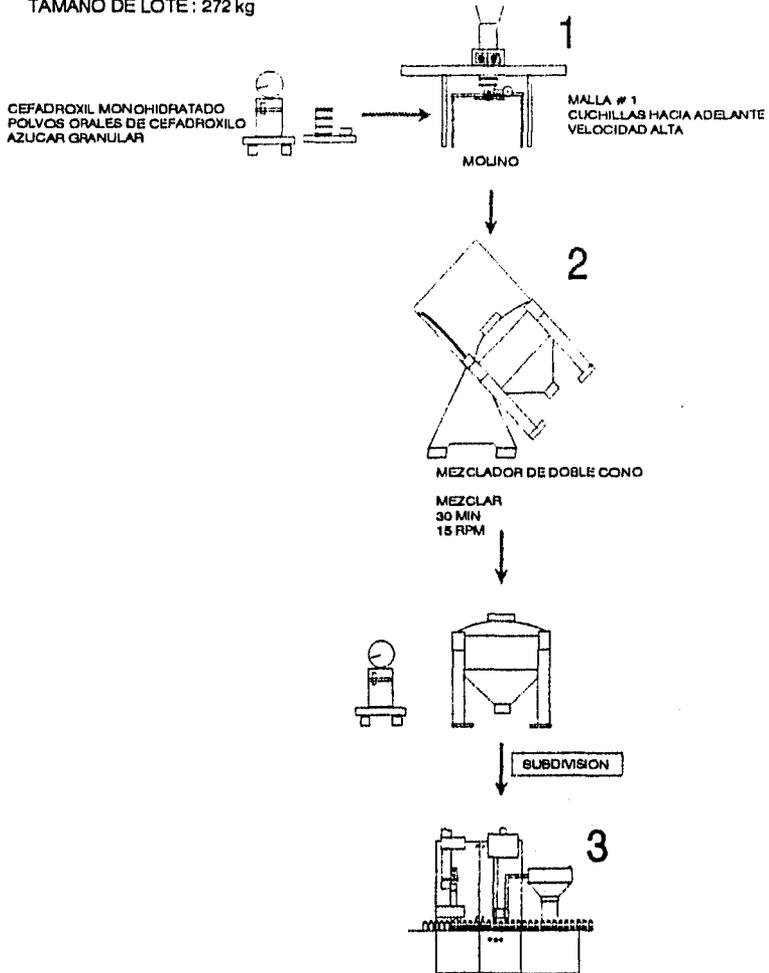
Tabla No. 3. Productos subsecuentes.

En la industria farmacéutica cada producto es fabricado bajo un proceso específico de manufactura. En las siguientes páginas se ilustra paso a paso el proceso de fabricación de cada uno de los productos A, B y C

# AREA MANUFACTURA: CEFALOSPORINAS

## DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCESO DE MANUFACTURA PARA EL PRODUCTO A

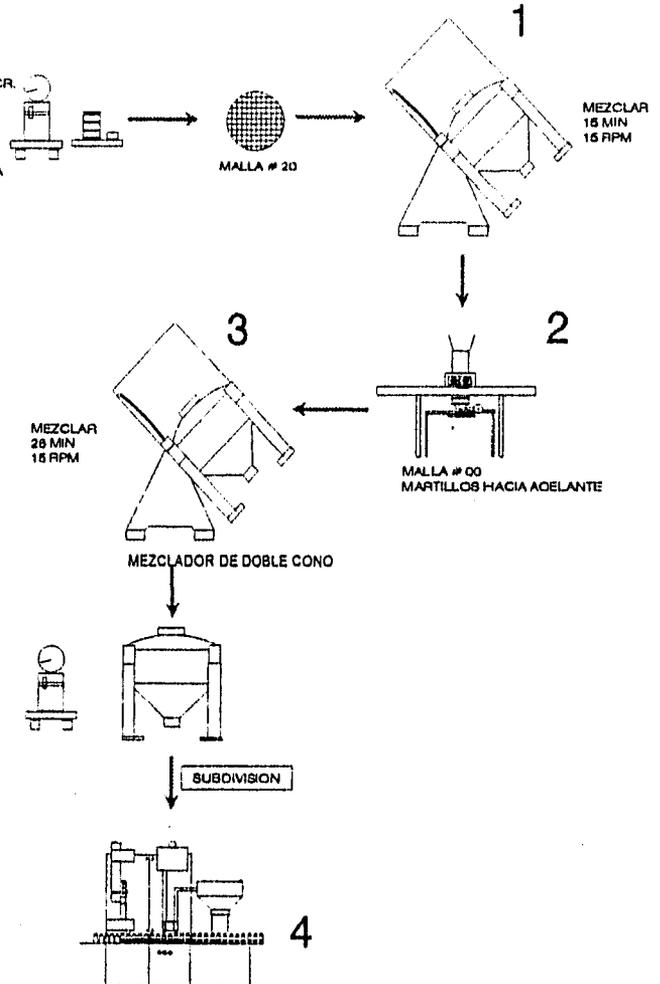
TAMAÑO DE LOTE : 272 kg



**AREA MANUFACTURA: CEFALOSPORINAS**  
**DIAGRAMA DEL PROCESO DE MANUFACTURA**  
**PARA EL PRODUCTO B**

TAMAÑO DE LOTE: 250 Y 100 kg.

AZUCAR GRANULAR  
 CEFPROZIL MONOHIDRATADO MICR.  
 DIOXIDO DE SILICON COLOIDAL  
 TWEEN 80  
 AVICEL  
 ASPARTAME  
 GLICINA U.S.P.  
 CARBOXIMETIL CELULOSA SODICA  
 SABOR GUARANA SPRAY DRIED  
 EMULSION ANTIESPUMANTE D.C.  
 COLOR AMARILLO  
 BENZOATO DE SODIO N.F.  
 SABOR IMITACION PLATANO  
 VAINILLA N.F.  
 ACIDO CITRICO ANHIDRO U.S.P.  
 SABOR SWEET  
 CLORURO DE SODIO

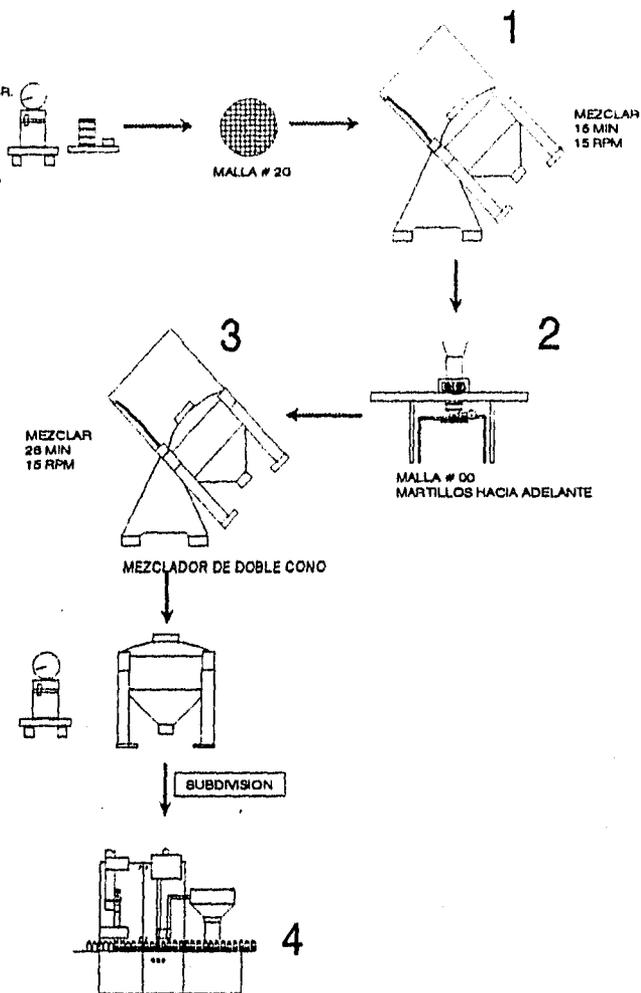


# AREA MANUFACTURA: CEFALOSPORINAS

## DIAGRAMA DEL PROCESO DE MANUFACTURA PARA EL PRODUCTO C

TAMAÑO DE LOTE: 250 kg.

AZUCAR GRANULAR  
 CEFPROZIL MONOHIDRATADO MICR.  
 DIOXIDO DE SILICON COLOIDAL  
 TWEEN 80  
 AVICEL  
 ASPARTAME  
 GUCINA U.S.P  
 CARBOXIMETIL CELULOSA BODICA  
 SABOR GUARANA SPRAY DRIED  
 EMULSION ANTIESPUMANTE D.C.  
 COLOR AMARILLO  
 BENZOATO DE SODIO N.F.  
 SABOR IMITACION PLATANO  
 VAINILLA N.F.  
 ACIDO CITICO ANHIDRO U.S.P.  
 SABOR SWEET  
 CLORURO DE SODIO



Observando cada uno de los diagramas de flujo es posible detectar que existen equipos en común ó que son de uso común dentro de los tres diferentes procesos de manufactura; a éste tipo de equipos se les denomina "equipos no dedicados". Dentro de los equipos de uso común se encuentran las balanzas, mallas, mezcladores de doble cono, etc

El enfoque principal de la validación de limpieza estará dado sobre los mezcladores de doble cono, éste es porque tanto las balanzas como las mallas sólo tiene contacto con un pequeño porcentaje del total de la mezcla final del producto farmacéutico. Para poder realizar la validación de limpieza es necesario que los equipos que se vayan a seleccionar para el muestreo con hisopos y agua de enjuague sean aquellos en los cuales haya existido un contacto de la superficie del equipo con el total de la mezcla final que se utilizará para la fabricación del producto farmacéutico en cuestión.

Una vez que se ha determinado el equipo sobre el cual se llevará a cabo la validación de limpieza y el por qué de su determinación es necesario considerar que al llevarse a cabo los tres procesos de manufactura en el mismo mezclador de doble cono implica que por cada proceso de manufactura debe existir un proceso de limpieza.

Cuando el equipo se somete al proceso de limpieza, este proceso deberá ser lo suficientemente confiable para que pueda determinarse que el equipo está "limpio" y ser utilizado inmediatamente en el siguiente proceso de manufactura.

## 2. Manual de procedimientos de limpieza.

Para poder corroborar lo anterior fué necesario comparar el proceso de limpieza contra el procedimiento de limpieza realizado por el operador. Por tal motivo fué necesario solicitar del Manual de Procedimientos Estandar de Operación el procedimiento de limpieza del mezclador de doble cono. En la siguiente página se describe dicho procedimiento:

MANUAL DE PROCEDIMIENTOS	Numero: FYC-02326	Emisión 20/Dic/95	Página: 14
NOMBRE: LIMPIEZA DEL MEZCLADOR DE DOBLE CONO	Sustituye 1a emisión	Vigencia 20/Dic/96	Tomo: Unico

I. OBJETIVO

1.1 Establecer un método de limpieza para el mezclador de doble cono.

II. ALACANCE

2.1 Este procedimiento es aplicable a la limpieza del mezclador de doble cono.

III. RESPONSABILIDADES

3.1 Operador de Producción es responsable de:

3.1.1 Aplicar este procedimiento en la limpieza de los mezcladores.

3.2 Supervisor de Producción es responsable de:

3.2.1. Dar a conocer y capacitar al personal operativo en la aplicación del presente procedimiento.

3.2.2 Actualizar este procedimiento cuando ocurra un cambio que afecte la operación de limpieza.

IV. GENERALIDADES

4.1 Los mezcladores son de acero inoxidable y de 600 litros de capacidad. Como una parte fundamental del equipo de mezclado antes de utilizarlo deben estar limpios e identificados.

V. PROCEDIMIENTO

5.1 Utilice el equipo de seguridad: goggles, faja, botas de hule antiderrapante con casquillo, guantes de hule y orejeras.

- 5.2 Materiales de limpieza: agua potable y deionizada caliente, detergente CIP-100, fibra verde, cepillo de cerdas de plástico.
- 5.3 Si el mezclador es utilizado en un lapso no mayor a 12 horas en otro proceso de un producto con la misma materia activa, únicamente aspire el exceso de polvo del exterior e identifíquelo con etiqueta de equipo limpio y anote la limpieza en la bitácora. Este tipo de limpieza se puede aplicar únicamente en las temporadas de fabricación por campaña de productos con la misma materia activa; en este caso, siempre deberá iniciar el mezclado por el producto con la menor concentración de activo y terminar con el producto con la mayor concentración de activo.
- 5.4 En el área de lavado, coloque el mezclador en la base de escurrimiento.
- 5.5 Retire el cinturón de seguridad de la tapa.
- 5.6 Tape la boca del mezclador con el inyector, sellando con el cinturón de seguridad y abra la base de descarga.
- 5.7 Conecte la pistola de lavado a la bomba de presión y las mangueras de acero inoxidable a las conexiones restantes de la bomba.
- 5.8 Conecte una de las mangueras de acero inoxidable a la tapa con el inyector (parte superior del mezclador) y la otra manguera a la base (parte inferior del mezclador).
- 5.9 Conecte la toma de la bomba de presión a la tarja de lavado.
- 5.10 En la tarja, agregue agua potable caliente hasta llenar 400lt.
- 5.11 Accione la bomba de presión y enjuague el equipo por el exterior con el chorro de agua de la pistola. Los sistemas inyectores harán el enjuague por dentro, para eliminar los restos de polvo. Agote el agua de la tarja.
- 5.12 Agregue agua potable caliente a la mitad de la tarja adicione 2litros/100 ml en 400lts. de detergente CIP-100 y agite manualmente hasta disolver.

- 5.13 Accione la bomba de presión y con el chorro de detergente de la pistola de presión lave el equipo por el exterior, ayudándose con una fibra verde o un cepillo de cerdas de plástico para tallarlo. Los sistemas inyectoros harán el lavado por dentro, por lo que no se deberá tallar el interior del mezclador. Agote el detergente de la tarja.
- 5.14 Conecte la toma de agua deionizada a la bomba de presión y enjuague el equipo por el exterior con el chorro de agua de la pistola. Los sistemas inyectoros harán el enjuague en el interior del equipo.
- 5.15 Retire la tapa con el sistema inyector (parte superior del mezclador) y deje escurrir el mezclador.
- 5.16 Seque el equipo con aire comprimido filtrado e identifíquelo con etiqueta de equipo limpio.
- 5.17 Coloque la tapa y el cinturón en el mezclador.
- 5.18 Cubra el mezclador con una bolsa de polietileno y guárdelo en el área de equipo limpio.

## VI. REFERENCIAS

- 6.1 Químicas Unidas de México; DETERGENTE BASE CONCENTRADA BIODEGRADABLE.

### 3. Validación del método analítico para cefalosporinas.

Antes de iniciar el análisis de las muestras tanto de agua de enjuague como para hisopos fué necesario determinar si los métodos seleccionados podían ser aplicables, específicos, sensibles y reproducibles.

### **Especificidad.**

Es la habilidad de un método analítico para obtener una respuesta debida únicamente a la sustancia de interés y no a otros componentes de la muestra.

El método analítico seleccionado es HPLC considerado como un método específico de acuerdo con la clasificación de los métodos vista con anterioridad en el Capítulo II.

### **Reproducibilidad.**

Es la precisión de un método analítico expresada como la concordancia entre determinaciones independientes realizadas bajo condiciones diferentes (diferentes analistas, en diferentes días, en el mismo y/o diferentes laboratorios, etc.)

<sup>2</sup>La USP XXIII especifica que la reproducibilidad del método analítico para determinar cefalosporinas por HPLC no debe ser mayor al 2%.

Para determinar que el método analítico es reproducible se tomaron tres muestras conteniendo como principio activo cefalosporinas, las cuales fueron analizadas cada una por duplicado obteniéndose los siguientes resultados que pueden encontrarse en la siguiente página:

<sup>2</sup> U.S. Pharmacopela, National Formulary 1995, USP XXIII, Ed. Rand McNally.

Muestra	Fecha	Analista	Inyección	Area del pico	% Reproducibilidad
C2305969	23-mayo	1	1	440.37134	0.08 %
			2	440.88330	
			Peso Std 106.2mg		
C1103963	11-junio	2	1	423.73624	0.11 %
			2	424.38171	
			Peso Std 105.8mg		
C1103964	11-junio	3	1	416.82162	0.11 %
			2	417.47363	
			Peso Std 109.4mg		
C1906966	19-junio	1	1	256.03748	0.16 %
			2	256.61005	
			Peso Std 54.00 mg		

Tabla No 4. Reproducibilidad del método analítico para cefalosporinas.

\*Índice de los cromatogramas anexados.

No. Cromatograma	Nombre	Inyección	Analista
I. Reproducibilidad.	C2305969	primera	1
II. Reproducibilidad.	C2305969	segunda	1
III. Reproducibilidad.	C1103963	primera	2
IV. Reproducibilidad.	C1103963	segunda	2
V. Reproducibilidad.	C1103964	primera	3
VI. Reproducibilidad.	C1103964	segunda	3
VII. Reproducibilidad.	C1906966	primera	1
VIII. Reproducibilidad.	C1906966	segunda	1

NAME CHAN LEV REP TYPE DIRECTORY  
 COLLECTION DATA C2305969 A 1 2 Orig C:\GOLD\CEFA\ROXY  
 METHOD CEFADROX C:\GOLD\SYSTEM\METH\

TIME DATE  
 INJECTION 01:59:17 24 MAY 1996  
 ANALYSIS 10:29:32 27 MAY 1996  
 REPORT 10:39:55 27 MAY 1996

SAMPLE TABLE CEFDR C:\GOLD\SAMPLETABL  
 SYSTEM 1: SYSTEM1

ML

Analyst Y. CRUZ  
 Comments ESTNDAR SECUNDARIO DE CEFADROXIL MONOHIDRATADO  
 LGTE:FYSOX-260595 POTENCIA:527.25 MCG/MG CADUCIDAD: MAYO 1996  
 COLUMNA C13  
 DILUENTE: BUFFER DE FOSFATO DE POTASIO MONOBASICO PH 5.0  
 FASE MOVIL: BUFFER PH 5.0 / ACETONITRILLO (960:40)

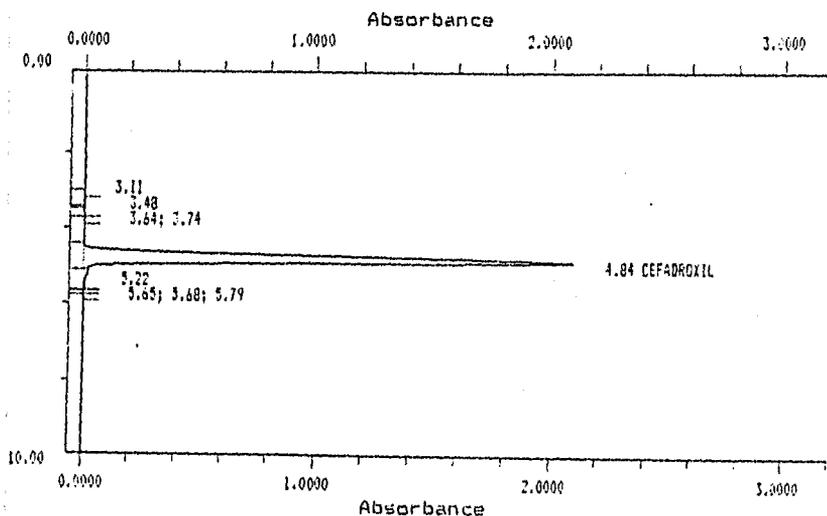
Type	Sample Name	Sample Amount	Int Std Amount	Scale Factor	Nr. Inj	Vial Nr.	Inject Vol ul
ICL	C2305969			1.00000	2 / 2	49	20

(from Table)

Current Vial 49 Status Parameters Elapsed Time: 0.04  
 Injection 2 of 2 Pressure 1.965 A:Wavlnth,na 230  
 Flow 1.300(1.500)0.00 Lamp ON Vial Number 49  
 ZB 100.0(100.0)0.00 A:Absorb, AU -.0003 Wavlnth Calib DONE

NUMERO DE PICO	TIEMPO DE RETENCION	NOMBRE DEL COMPONENTE	CONCENTRACION MG/5ML	AREA DEL PICO	FACTOR DE RESPUESTA
1	4.843	CEFADROXIL	106.2000	440.37134	CAL
TOTALS			106.2000	440.37134	

Average Efficiency: 28779



NAME CHAN LEV REP TYPE DIRECTORY  
 COLLECTION DATA C2305969 A 1 2 Orig C:\GOLD\CEFAORO\X  
 METHOD CEFAORO1 C:\GOLD\ASYS\METH\

TIME DATE  
 INJECTION 01:59:17 24 MAY 1996  
 ANALYSIS 10:39:32 27 MAY 1996  
 REPORT 10:39:55 27 MAY 1996

SAMPLE TABLE CEFOR C:\GOLD\SAMPL\TAB  
 SYSTEM 1: SYSTEM1

ML

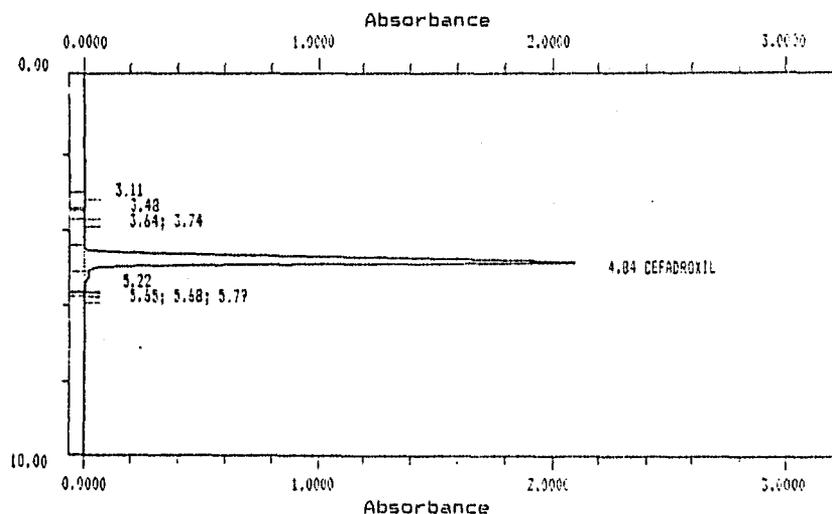
Analyst Y. CRUZ  
 Comments ESTANDAR SECUNDARIO DE CEFAROXIL MONOHIDRATADO  
 LOTE: PYSOX-260595 POTENCIA: 927.25 MG/MG CANTIDAD: MAYO 199  
 COLUMNA C18  
 DILUENTE: BUFFER DE FOSFATO DE POTASIO MONOBASICO PH 5.0  
 FASE MOVIL: BUFFER PH 5.0 / ACETONITRILLO (96:4:0)

Type	Sample Name	Sample Amount	Int Std Amount	Scale Factor	Nr. Inj	Vial Nr.	Inject Vol uL	
ICL	C2305969			1.00000	2 / 2	49	20	(from Table)

Current Vial 49 Status Parameters Elapsed Time: 0.04  
 Injection 2 of 2 Pressure 1.365 A:WavInth,na 230  
 Flow 1.500>1.500:0.00 Lamp OK Vial Number 49  
 XB 100.0>100.0:0.00 A:Absorb,RU -.0093 WavInth Calib 00NE

NUMERO DE PICO	TIEMPO DE RETENCION	NOMBRE DEL COMPONENTE	CONCENTRACION NG/5ML	AREA DEL PICO	FACTOR DE RESPUESTA
1	4.843	CEFAROXIL	106.2000	440.37124	CAL
TOTALS			106.2000	440.37134	

Average Efficiency: 28779



*Y. Cruz*  
 25-25-96

NAME CHAN LEV REP TYPE DIRECTOR\*  
 Description Refo Counters A 1 1 0103 01 0101 01010101  
 METHOD T010001 01 0101 01010101

TIME DATE  
 INJECTION 11/05/96 11:05:00  
 ANALYSIS 11/05/96 11:05:00  
 REPORT 11/05/96 11:05:00

NAME TABLE 010101 01 0101010101  
 STEM 01 010101

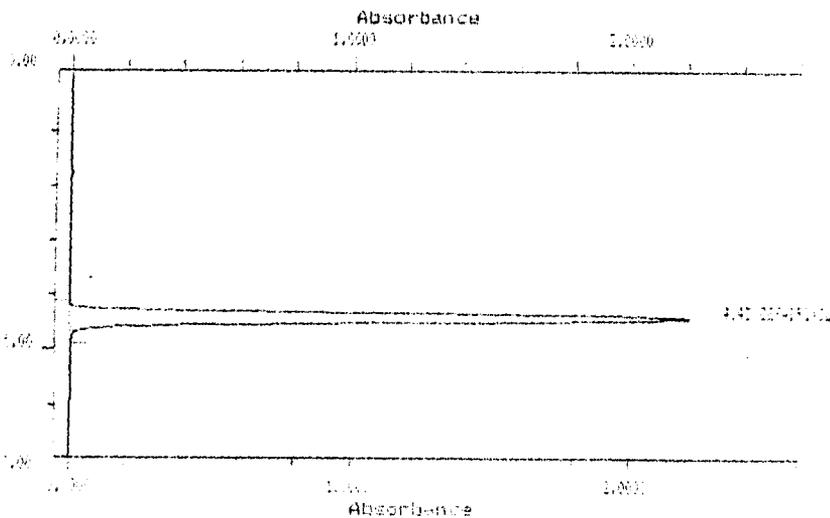
solvent 0101 0101010101  
 events ESTRACIA OME DE CEFACROXIL MONOHIDRATO  
 LOT#01 10001, REFERENCIA 931 MOG MOG, CARACTERISITICA DE LOTE 0101  
 COLUMNA 0101  
 DISPOSITIVO BUFFER DE FOSFATO DE POTASIO MONOHIDRATO PH 5.0  
 FASE MOVIL BUFFER PH 5.0, ACETONITRIL 01010101

Sample Name	Sample Amount	Int Std Amount	Scale Factor	Nr. Inj	Vol. Inj	Inject Vol. ul
0101010101	105.500		901.000	1	10	10

Status Running Status Parameters Elapsed Time 0:00  
 Injection 1 of 10 Wavelength 210.000  
 Inj. Val. 10 Y8 100.00100, 100.000  
 Inj. 1.50000, 1.50000, 0.00 Pressure 8 1.915 Load OK

MSD PID	TIEMPO DE RETENCION	NOMBRE DEL COMPONENTE	CONCENTRACION NG/G	AREA DEL PID	FACTOR DE RESPUESTA
1	4.425	CEFACROXIL	931.9400	420.73614	0.2580
TOTAL			931.9400	420.73614	

Inje Efficiency 1077



*[Signature]*  
 11-05-96

COLLECTION DATA NAME GRAN LEV REP TYPE DIRECTORY  
 11/17/74 P 1 1 1111 01 0010 DEFAC01L  
 METHOD DEFAC01 01 0010 0010 01

TIME DATE  
 INJECTION 00101110 11 JUN 1974  
 ANALYSIS 00101115 11 JUN 1974  
 REPORT 00101119 11 JUN 1974

SAMPLE TABLE DEFAC01 01 0010 01 0010 01 0010  
 SYSTEM 11 SYSTEM1

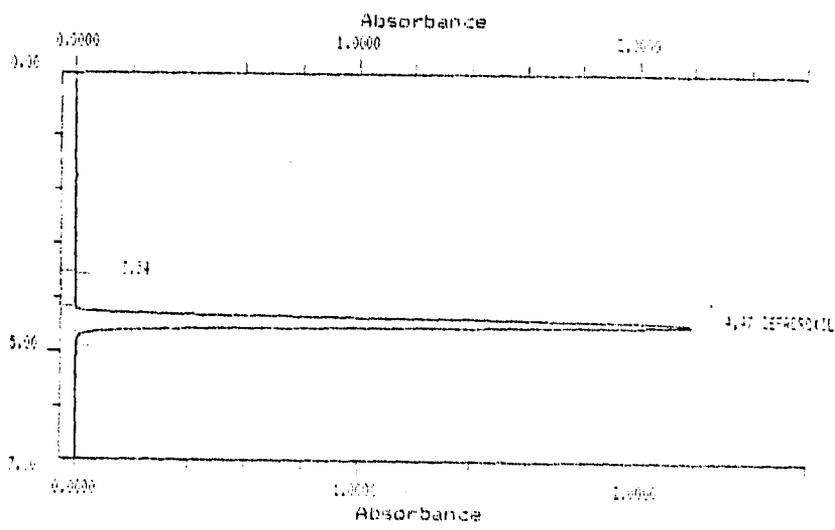
Analyst: 010 10101010 101010  
 Comments: ESTANDAR ENI DE DEFAC01L MONOCLORATO  
 NOTA: TUBO, POTENCIAL: 010 1010 10101010 101010 101010  
 COLUMNA 1010  
 DILUYENTE: BUFFER DE FOSFATO DE POTASIO MONOHIDRADO PH 6.1  
 FASE MOVIL: BUFFER PH 6.11 ACETONITRIL 101010

Time	Sample Name	Sample Amount	Inj. Conc. (µg/ml)	Concn. Factor	Nr. Inj.	Vol. (µl)	Inj. Vol. (µl)
0.00	0100294	105.300	801010	0.10	10	10	10

AS Status Running Status Parameters Elapsed Time: 0.00  
 Injection 1 of 10 Navinst Control MOVE Response: Au 4.0005  
 Current Vol: 10 NB 100001010101010 Response: 273  
 Flow 1.500(1.500)0.00 Pressure 0 1.910 Lamp ON

NUMERO DE PICO	TIEMPO DE RETENCION	OMBRE DEL COMPONENTE	CONCENTRACION MG/G	AREA DEL PICO	FACTOR DE RESPUESTA
1	4.465	DEFAC01L	963.9113	424.38171	0.2830
TOTALS			963.9113	424.38171	

Average Efficiency: 58112



*[Handwritten signature]*  
 11-05-74

NAME: CHAN LEV REF TYPE: DIRECTORY  
 COLLECTION DATA: COLLECTED: 11/11/96 BY: SOLID ELEMENT  
 METHOD: CEFAEPDIL

TIME: 11:59:54 DATE: 11/11/96  
 INJECTION: 01/01/96  
 ANALYSIS: 01/01/96  
 REPORT: 11/11/96 16:00:00

SAMPLE TABLE: CEFAEPDIL  
 SYSTEM 1: SYSTEM

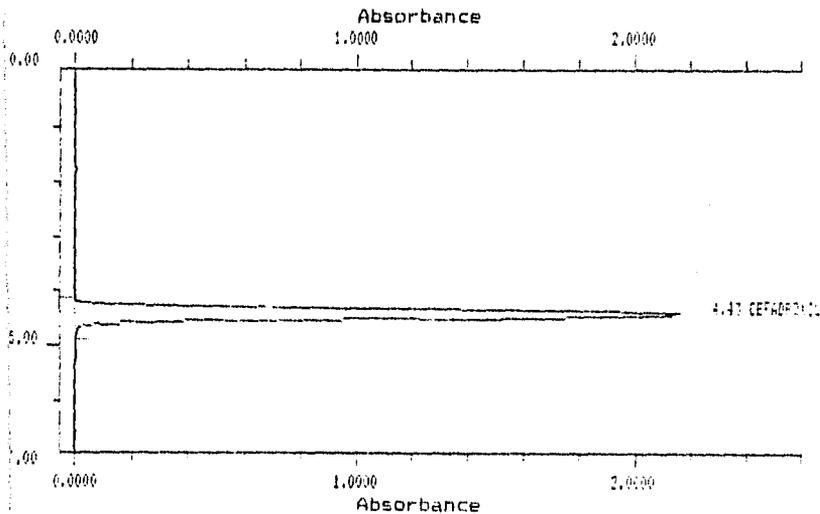
Analyst: RFE APONIA DUFAN  
 Comments: ESTACION EPA DE CEFAEPDIL MONTECRISTO  
 LOTA: 10580, POTENCIA: 10.408 MW, CARGUO: 10580, COLUMNA: 10580  
 COLUMNA: 10580  
 FUENTE: BUREAU DE REPARTICION DE POTABIL MONTECRISTO, PH: 50  
 FABR. MOVIL: BUREAU PH: 50, HUBO: 10580, 10580

Sample Name	Sample Amount	Int Std Amount	Scale Factor	Nr. Inj	Vial Nr.	Inject Vol ul	
10580	CONTROL		1.0000	1	1	10	(from Table)

AE Status: Running  
 Injection: 2 of 2  
 Current Vial: 11  
 Flow: 1.500/1.500/0.00  
 Status Parameters: Reagent Cells: NONE  
 NP: 100.0/100.0/0.00  
 Pressure B: 1.919  
 Elapsed Time: 0.00  
 Absorbance: 0.0001  
 HWS: 10.0/10.0  
 LAMP: ON

NUMERO DE PICO	TIEMPO DE RETENCION	NOMBRE DEL COMPONENTE	CONCENTRACION MG/G	AREA DEL PICO	FACTOR DE RESPUESTA
1	4.429	CEFAEPDIL	109.4000	417.47367	1.00
TOTAL			109.4000	417.47367	

average Efficiency: 4029



V. Dufan  
 11-00-96

INJECTION DATA 100 0560 1 1 1 1 0000  
 METHOD CEFADROXIL C:\DOS\CEFA85858

INJECTION 10000000 05 JUN 1996  
 ANALYSIS 10000000 05 JUN 1996  
 REPORT 10000000 05 JUN 1996

FILE TABLE C:\DOS\CEFA85858  
 STEP 1: SYSTEM

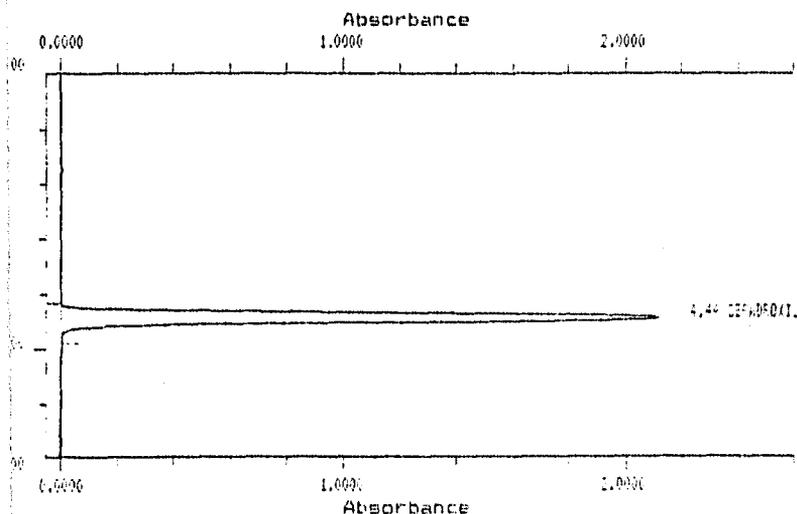
System: OFB YAZMIN DURAN  
 Name: ESTANDAR 5MS DE CEFADROXIL MONOHIDRATO  
 LABEL: TITULO: POTENCIA: 500 MG/500 ML, INGENIERIA: OCTUBRE 1995  
 COLUMN: C18  
 ELUENTE: BUFFER DE FOSFATO DE POTASIO MONOBASICO PH 5.0  
 FASE MOVIL: BUFFER PH 5.0 / ACETONITRIL 90/10

Sample No	Sample Name	Sample Amount	Int Sto Amount	Scale Factor	Nr. Inj	Vial Nr.	Inject Vol ul
1	00103903		1.00000	1.0000	11	20	File Table

Status Monitor: Station Parameters  
 Station Name: ESTANDAR 5MS DE CEFADROXIL MONOHIDRATO  
 Station Vial: 11  
 Station Wt: 1.5000 ± 1.5000 g.00  
 Station Pressure: P 1.130  
 Elapsed Time: 1.000  
 Method: HPLC  
 Method Name: CEFADROXIL MONOHIDRATO  
 Method Wt: 1.0000 g.00  
 Method Pressure: P 1.130  
 Method Temp: 30  
 Lamp: ON

PKC	TIEMPO DE RETENCION	NOMBRE DEL COMPONENTE	CONCENTRACION MG/G	AREA DEL PKC	FACTOR DE RESPUESTA
1	4.443	CEFADROXIL	105.4000	416.82160	0.40
2			105.4000	416.82160	

Peak Efficiency: 4169



Y. Duran  
 11-06-96

COLLECTION DATA NAME CHAN LEV REF TYPE DIRECTORY  
 DEFAC015 4 1 1 010 01:50LD:DEFAC015  
 METHOD DEFAC015 01:50LD:DEFAC015

TIME DATE  
 INJECTION 08:00:00 19 JUN 1996  
 ANALYSIS 08:00:00 19 JUN 1996  
 REPORT 08:00:00 19 JUN 1996

SAMPLE TABLE DEFAC015 01:50LD:DEFAC015  
 SYSTEM 11 SYSTEM:

Analyst GFE H. JFC  
 Comments ESTANDAR SMS DE DEFAC015 (MANTENIMIENTO)  
 LOTE: 11561, POTENCIA: 431 H2O, MG, CALIFICADO: OCTUBRE 1995  
 COLUMNA DBS  
 DILUYENTE: H2O  
 HPLC

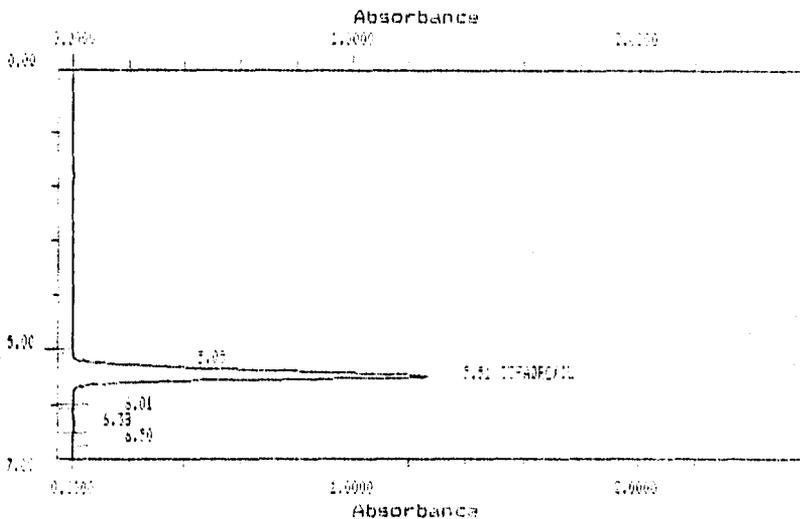
Type	Sample Name	Sample Amount	Int Std Amount	Scale Factor	Mr. Inj	Vial No.	Inj Vol (ul)
UNK	DEFAC015	54.000		0.1111	1.00	48	20

(from table)

AS Status Running Status Parameters Elapsed Time 0.00  
 Current Vial 48 NS 100.0/100.0/0.00 A:Absorb,AG 0.000  
 Wavelength Calib DONE Vial Number 48 A:Wavelength 220  
 Flow 1.500/1.500/0.00 Pressure B 1.750 Loop 01

NUMERO DE PICO	TIEMPO DE RETENCION	NOMBRE DEL COMPONENTE	CONCENTRACION NG/G	AREA DEL PICO	FACTOR DE RESPUESTA
1	5.505	DEFAC015	895.7159	256.81005	0.2875
TOTAL			895.7159	256.81005	

Average Efficiency: 11727%



*J. Cruz*  
 19-Jun-96

COLLECTION DATA: NAME: DEFADOL, CHAN LEV REF TYPE: DIRECTORY, INJECTION: 10/10/79, ANALYSIS: 10/10/79, REPORT: 10/10/79

AMPLE TABLE: DEFADOL, CONTROL: DEFADOL

ANALYST: DFE Y. CRUI, COMMENTS: ESTANDAR ENI DE DEFADOL, MONOCLONAL, LOTE: 10890, POTENCIA: 750 MG/ML, CALIBRADA: OCTUBRE 1979, COLUMNA: C18, DILUENTE: AGUA, BRU

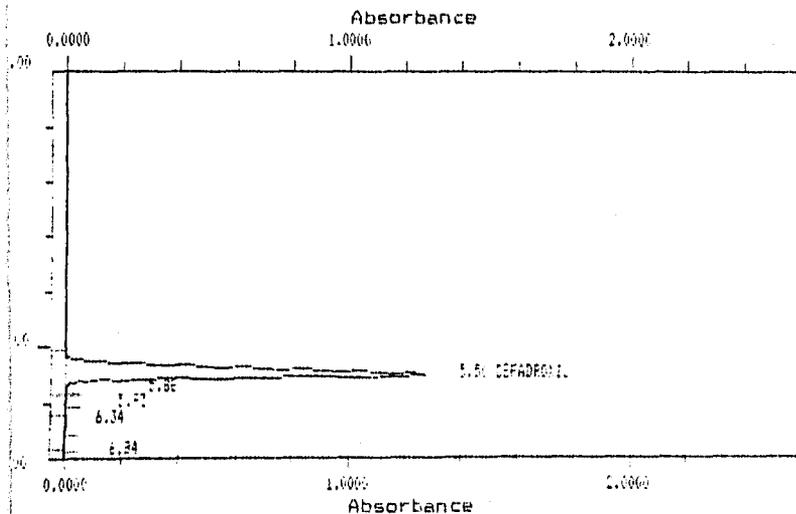
Sample Name	Sample Amount	Inj Vol	Scale Factor	Conc	Vol Inj	Inject Vol
DEFADOL	54.0000	500.00	2	1	40	20

(From Table)

Status: Running, Status Parameters: CE 100.0, 100.0, 1.00, Elapsed Time: 6.00, Present Vol: 40, Absorb, AU: 0.0016, Column Calib: NONE, Vial Number: 48, Response: 11.0, Inj Pressure: 1.757, Lamp: ON

PKT	TIEMPO DE RETENCION	NOMBRE DEL COMPONENTE	CONCENTRACION NG/G	AREA DEL PICO	FACTOR DE RESPUESTA
1	5.496	DEFADOL	893.9168	256.03748	1.2025
TALS			893.9168	256.03748	

Integration Efficiency: 421877



J. Cruz  
14-JUN-79

## Linealidad.

La linealidad de un sistema o método analítico es su habilidad para asegurar que los resultados analíticos, los cuales pueden ser obtenidos directamente o por medio de una transformación matemática bien definida, son proporcionales a la concentración de la sustancia.

La metodología aplicada para determinar la linealidad fué la siguiente:

- 1) Preparar una solución estándar.  
Se seleccionó para la preparación de la solución estándar cefadroxyil monohidratado, el cual tiene una potencia de 920mcg/mg

### Preparación Estándar

Disolver 108 mg de cefadroxyil monohidratado en un matraz aforado de 100 ml.

- 2) Preparación de las muestras.

### Diluciones

A partir de la solución estándar preparar soluciones que contengan concentraciones de: 1000ppm, 100ppm, 50ppm, 10ppm, 5ppm, 1ppm, 0.5ppm, 0.1ppm.

- 3) Analizar las muestras por triplicado en el HPLC.

Nivel (ppm)	Concentración de cefadroxil (mg/ml)	Area del Pico	Promedio del área del pico
1000	1.00	15410842	15409878
		15419785	
		15399007	
100	0.10	1540975	1540267
		1539206	
		1540620	
50	0.05	768166	770330
		771887	
		770937	
10	0.01	156782	158488
		159792	
		158891	
5	0.005	82721	82917
		83034	
		82997	
1	0.001	21193	21589
		21411	
		22165	
0.5	0.0005	15730	15965
		15663	
		16501	
0.1	0.0001	7571	9510
		9556	
		11403	

Tabla No.5 Resultados de la Linealidad del método analítico para cefalosporinas.

### Indice de los cromatogramas

No. Cromatograma	Nombre muestra	Inyección
I	1000.0 PPM	primera
II		segunda
III		tercera
IV	100.0 PPM	primera
V		segunda
VI		tercera
VII	50.0 PPM	primera
VIII		segunda
IX		tercera
X	10.0 PPM	primera
XI		segunda
XII		tercera
XIII	5.0 PPM	primera
XIV		segunda
XV		tercera
XVI	1.0 PPM	primera
XVII		segunda
XVIII		tercera
XIX	0.5 PPM	primera
XX		segunda
XXI		tercera
XXII	0.1 PPM	primera
XXIII		segunda
XXIV		tercera
XXV	0.05 PPM	primera
XXVI		segunda
XXVII		tercera
XXVIII	0.025 PPM	primera
XXIX		segunda
XXX		tercera

BRISTOL MYERS - SQUIBB

Laboratorio de Control Químico  
 Reporte de Análisis por HPLC  
 Responsable: SYSTEM  
 September 12, 1996

Muestra: 1000.0 PPM  
 Tipo: Unknown  
 Adquirida: 09/11/96 01:38:59 AM  
 Procesada: 09/12/96 02:13:47 PM

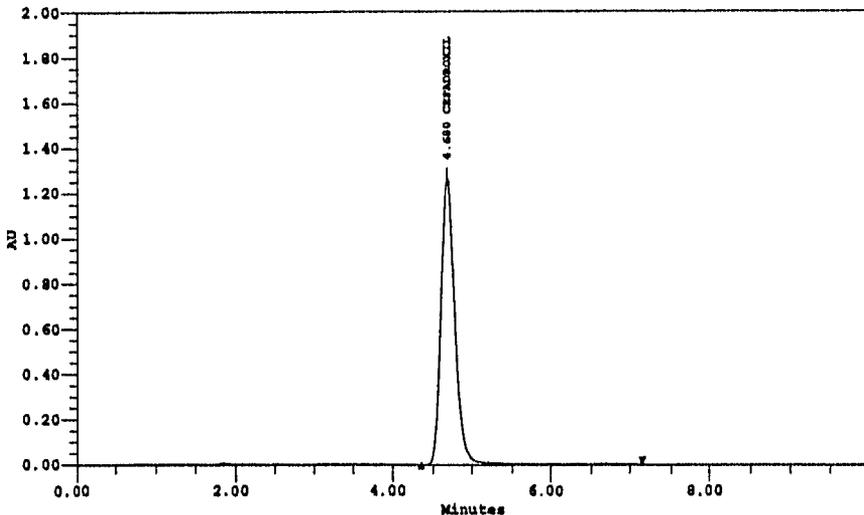
INFORMACION GENERAL

Muestra: Unknown  
 Nombre: 1000.0 PPM  
 Producto: Cefadroxyl monoh.  
 No Pesada: 1  
 Vial: 13  
 Inyección: 3  
 Volumen de Inyección: 10.0 ul  
 Tiempo de Corrida: 10.0 min  
 Peso: 1.00000  
 Dilución: 1.00000

Estandar Secundario de Cefadroxil Monohidratado  
 Lote:5322007 Potencia:920 mcg/mg  
 Caducidad:Junio 1997  
 Diluyente:Buffer de Fosfato de Potasio Monobasico pH 5.0  
 Fase Movil:Buffer pH 5.0/Acetonitrilo (96:40)  
 Columna:C-18  
 Longitud de Onda: PDA 230.0 nm  
 Usuario: SYSTEM

Cromatograma Cefadroxil

Millennium v2.10  
 Date Printed: 02:12:29 PM, September 12, 1996



#	Soluto	TR (min)	Area (uV*sec)	Eficiencia	Coloao
1	CEFADROXIL	4.680	15410842	35%6	1.255

ERISTOL MYERS - SCUIEB

Laboratorio de Control Químico  
 Reporte de Análisis por HPLC  
 Responsable: SYSTEM  
 September 12, 1996

Muestra: 1000.0 PPM  
 Tipo: Unknown  
 Adquirida: 09/11/96 01:16:51 AM  
 Procesada: 09/12/96 02:07:06 PM

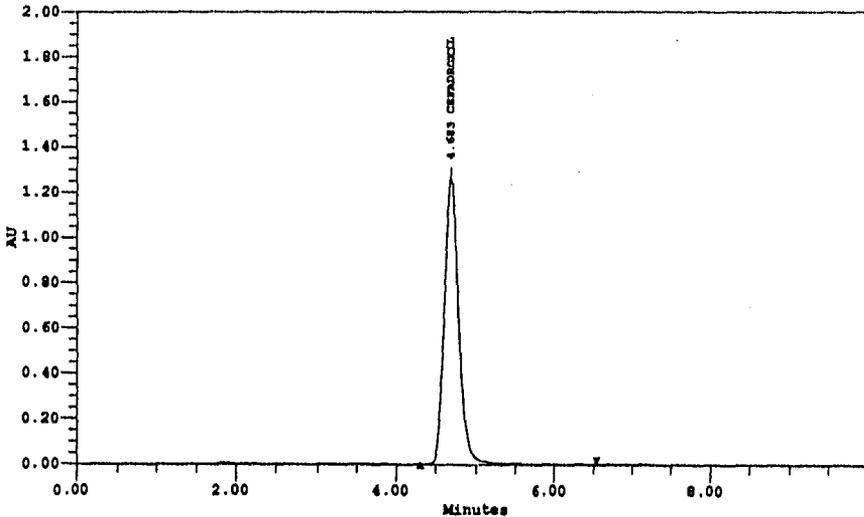
INFORMACION GENERAL

Muestra: Unknown  
 Nombre: 1000.0 PPM  
 Producto: Cefadroxil monoh.  
 No Pesada: 1  
 Vial: 13  
 Inyección: 1  
 Volumen de Inyección: 10.0 ul  
 Tiempo de Corrida: 10.0 min  
 Peso: 1.00000  
 Dilución: 1.00000

Estándar Secundario de Cefadroxil Monohidratado  
 Lote: 5322007 Potencia: 920 mcg/mg  
 Caducidad: Junio 1997  
 Diluyente: Buffer de Fosfato de Potasio Monobásico pH 5.0  
 Fase Móvil: Buffer pH 5.0/Acetonitrilo (960:40)  
 Columna: C-16  
 Longitud de Onda: FDA 230.0 nm  
 Usuario: SYSTEM

Cromatograma\_Cefadroxil

Millennium v2.10  
 Date Printed: 02:07:30 PM, September 12, 1996



#	Soluto	TR (min)	Area (uV*sec)	Eficiencia	Colo
1	CEFADROXIL	4.683	15379007	3598	1.250

BRISTOL MYERS-SQUIBB

Laboratorio de Control Químico  
 Reporte de Análisis por HPLC  
 Responsable: SYSTEM  
 September 12, 1996

Muestra: 100.0 PPM  
 Tipo: Unknown  
 Adquirida: 09/11/96 01:05:42 AM  
 Procesada: 09/12/96 12:42:53 PM

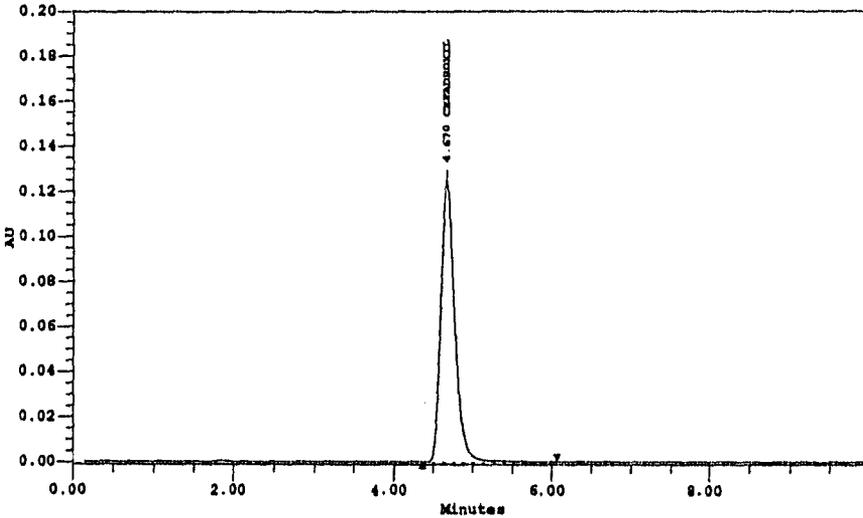
INFORMACION GENERAL

Muestra: Unknown	Estandar secundario de Cefadroxil Monohidratado
Nombre: 100.0 PPM	Lote:5322007 Potencia:920 mcg/mg
Producto: Cefadroxyl monoh.	Caducidad:Junio 1997
No Pesada: 1	Diluyente:Buffer de Fosfato de Potasio Monobasico pH 5.0
Vial: 12	Fase Móvil:Buffer pH 5.0/Acetonitrilo (960:40)
Inyección: 4	Columna:C-18
Volumen de inyección: 10.0 ul	Longitud de onda: PDA 230.0 nm
Tiempo de Corrida: 10.0 min	Usuario: SYSTEM
Peso: 1.30000	
Dilución: 1.00000	

Cromatograma\_Cefadroxil

Millennium v2.10

Date Printed: 12:45:41 PM, September 12, 1996



#	Soluto	TR (min)	Area (uV*sec)	Eficiencia	Coefec
1	CEFADROXIL	4.670	1540975	3453	1.354

BRISTOL MYERS - SQUIBB

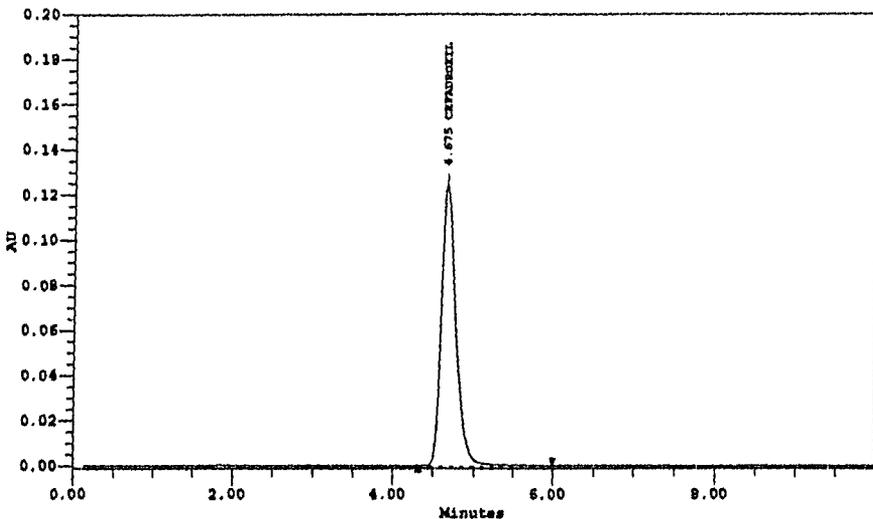
Laboratorio de Control Químico	Muestra: 100.0 PPM
Reporte de Análisis por HPLC	Tipo: Unknown
Responsable: SYSTEM	Adquirida: 09/12/96 12:54:38 AM
September 12, 1996	Procesada: 09/12/96 12:42:31 PM

INFORMACION GENERAL

Muestra: Unknown	Estandar Secundario de Cefadroxil Monohidratado
Nombre: 100.0 PPM	Lote: 1322007 Potencia: 920 mcg/mg
Producto: Cefadroxil monoh.	Caducidad: Junio .997
No Pesada: 1	Diluyente: Buffer de Fosfato de Potasio Monobasico pH 5.0
Vial: 12	Fase Movil: Buffer pH 5.0/Acetonitrilo (960:40)
Inyección: 3	Columna: C-18
Volumen de Inyección: 10.0 ul	Longitud de Onda: PDA 230.0 nm
Tiempo de Corrida: 10.0 min	Usuario: SYSTEM
Peso: 1.00000	
Dilución: 1.00000	

Cromatograma\_Cefadroxil

Millennium v2.10  
Date Printed: 12:44:12 PM, September 12, 1996



#	Soluto	TR (min)	Area (uV*sec)	Eficiencia	Colec
1	CEFADROXIL	4.675	1539206	3447	1.329

B R I S T O L M Y E R S - S Q U I B B

Laboratorio de Control Químico  
 Reporte de Análisis por HPLC  
 Responsable: SYSTEM  
 September 12, 1996

Muestra: 100.0 PPM  
 Tipo: Unknown  
 Adquirida: 09/11/96 12:43:34 AM  
 Procesada: 09/12/96 12:42:16 PM

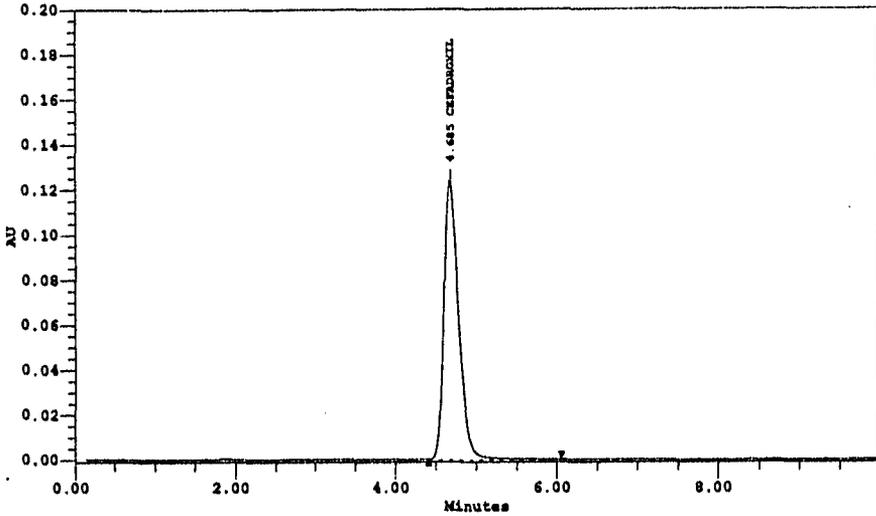
I N F O R M A C I O N G E N E R A L

Muestra: Unknown	Estándar Secundario de Cefadroxil Monohidratado
Nombre: 100.0 PPM	Lote: 3322007 Potencia: 920 mcg/mg
Producto: Cefadroxyil monoh.	Caducidad: Junio 1997
No Pesada: :	
Vial: 12	Diluyente: Buffer de Fosfato de Potasio Monobásico pH 5.0
Inyección: 2	Fase Móvil: Buffer pH 5.0/Acetonitrilo (960:40)
Volumen de Inyección: 10.0 ul	Columna: C-18
Tiempo de Corrida: 10.0 min	Longitud de Onda: PDA 230.0 nm
Peso: 1.00000	
Dilución: 1.00000	Usuario: SYSTEM

Cromatograma\_Cefadroxil

Millennium v2.10

Date Printed: 12:42:42 PM, September 12, 1996



#	Soluto	TP (min)	Area (uV*sec)	Eficiencia	Colap
1	CEFADROXIL	4.685	1540620	3435	1.278

ERISTOL MYERS - SQUIBB

Laboratorio de Control Químico  
 Reporte de Análisis por HPLC  
 Responsable: SYSTEM  
 September 11, 1996

Muestra: 50.0 PPM  
 Tipo: Unknown  
 Adquirida: 09/10/96 11:46:12 PM  
 Procesada: 09/11/96 09:55:41 AM

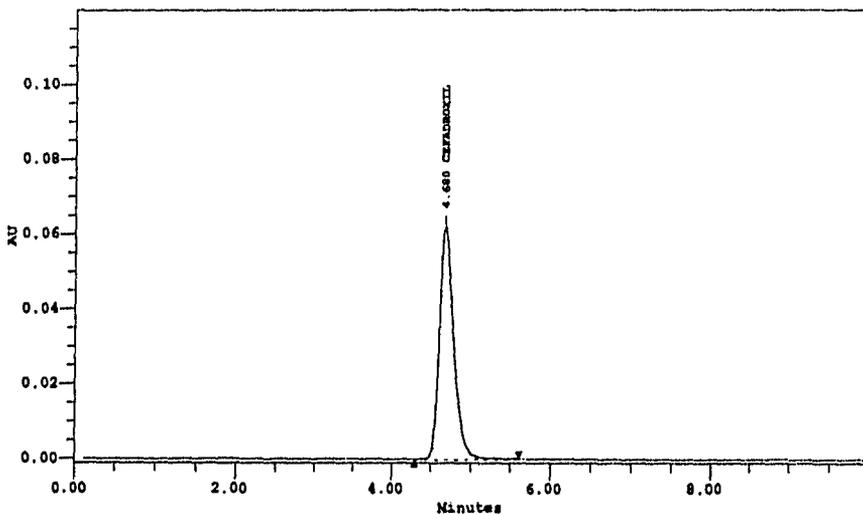
INFORMACION GENERAL

Muestra: Unknown	Estandar Secundario de Cefadroxil Monohidratado
Nombre: 50.0 PPM	Lote: 5322007 - Fortaleza: 920 mcg/mg
Producto: Cefadroxil monoh.	Caducidad: Junio 1997
Nº Pesada: 1	Diluyente: Buffer de Fosfato de Potasio Monobásico pH 5.0
Vial: 11	Fase Móvil: Buffer pH 5.0/Acetonitrilo (960:40)
Inyección: 1	Columna: C-18
Volumen de Inyección: 10.0 ul	Longitud de Onda: PDA 230.0 nm
Tiempo de Corrida: 10.0 min	
Peso: 1.00000	Usuario: SYSTEM
Dilución: 1.00000	

Cromatograma\_Cefadroxil

Millennium v2.10

Date Printed: 11:55:40 AM, September 11, 1996



#	Soluto	TP (min)	Area (uV*sec)	Eficiencia	Coef
1	CEFADROXIL	4.680	768166	3450	1.375

ERISTOL MYERS - SQUIEB

Laboratorio de Control Químico  
 Reporte de Análisis por HPLC  
 Responsable: SYSTEM  
 September 11, 1996

Muestra: 50.0 PPM  
 Tipo: Unknown  
 Adquirida: 09/11/96 12:10:21 AM  
 Procesada: 09/11/96 09:55:54 AM

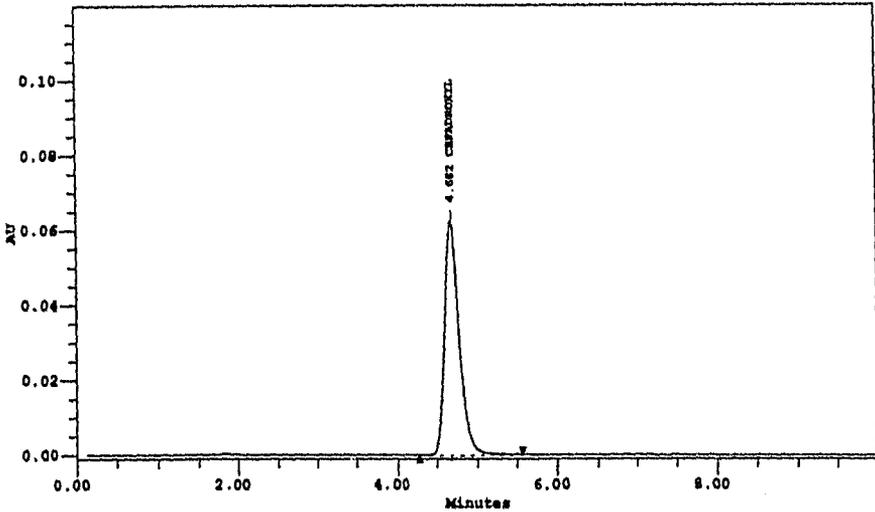
INFORMACION GENERAL

Muestra: Unknown  
 Nombre: 50.0 PPM  
 Producto: Cefadroxil monoh.  
 No Pesada: 1  
 Vial: 11  
 Inyección: 3  
 Volumen de Inyección: 10.0 ul  
 Tiempo de Corrida: 10.0 min  
 Peso: 1.00000  
 Dilución: 1.00000

Estandar Secundario de Cefadroxil Monohidratado  
 Lote:5322007 Potencia:920 mcg/mg  
 Caducidad:Junio 1997  
 Diluyente:Buffer de Fosfato de Potasio Monobasico pH 5.0  
 Fase Móvil:Buffer pH 5.0/Acetonitrilo (960:40)  
 Columna:C-18  
 Longitud de Onda: PDA 230.0 nm  
 Usuario: SYSTEM

Cromatograma\_Cefadroxil

Millennium v2.10  
 Date Printed: 12:08:46 PM, September 11, 1996



#	Soluto	TR (min)	Area (uV*sec)	Eficiencia	Coloc
1	CEFADROXIL	4.682	770937	3482	1.290

BRISTOL MYERS - SQUIBB

Laboratorio de Control Químico  
 Reporte de Análisis por HPLC  
 Responsable: SYSTEM  
 September 11, 1996

Muestra: 10.0 PPM  
 Tipo: Unknown  
 Adquirida: 09/10/96 11:03:53 PM  
 Procesada: 09/11/96 09:55:14 AM

INFORMACION GENERAL

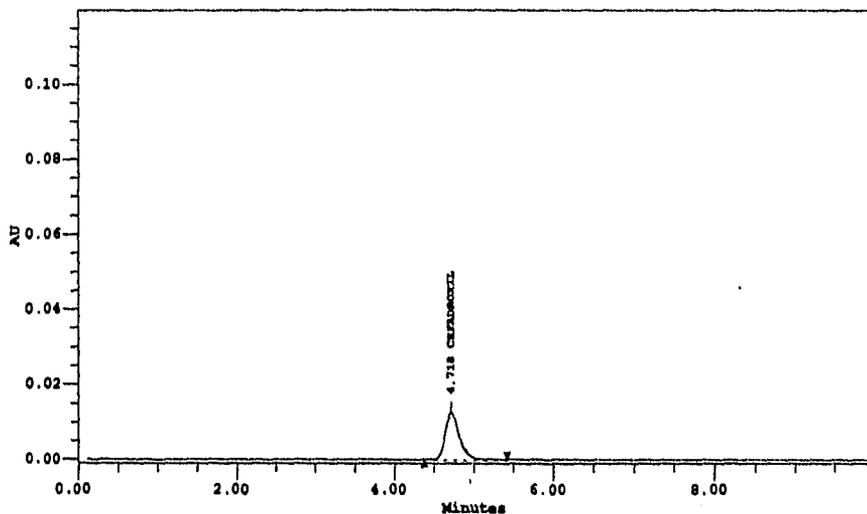
Muestra: Unknown  
 Nombre: 10.0 PPM  
 Producto: Cefadroxil monoh.  
 No Pesada: 1  
 Vial: 10  
 Inyección: 1  
 Volumen de Inyección: 10.0 ul  
 Tiempo de Corrida: 10.0 min  
 Peso: 1.00000  
 Dilución: 1.60000

Estándar Secundario de Cefadroxil Monohidratado  
 Lote: 5322067 Potencia: 920 mcg/mg  
 Caducidad: Junio 1997  
 Diluyente: Buffer de Fosfato de Potasio Monobásico pH 5.0  
 Fase Móvil: Buffer pH 5.0/Acetonitrilo (960:40)  
 Columna: C-18  
 Longitud de Onda: PDA 230.0 nm  
 Usuario: SYSTEM

Cromatograma\_Cefadroxil

Millennium v2.10

Date Printed: 11:58:47 AM, September 11, 1996



#	Soluto	TR (min)	Area (uV*sec)	Eficiencia	Coleo
1	CEFADROXIL	4.718	156782	3412	1.327

BRISTOL MYERS - SQUIBB

Laboratorio de Control Químico  
 Reporte de Análisis por HPLC  
 Responsable: SYSTEM  
 September 11, 1996

Muestra: 10.0 PPM  
 Tipo: Unknown  
 Adquir. da: 09/10/96 11:37:03 PM  
 Procesada: 09/11/96 09:55:34 AM

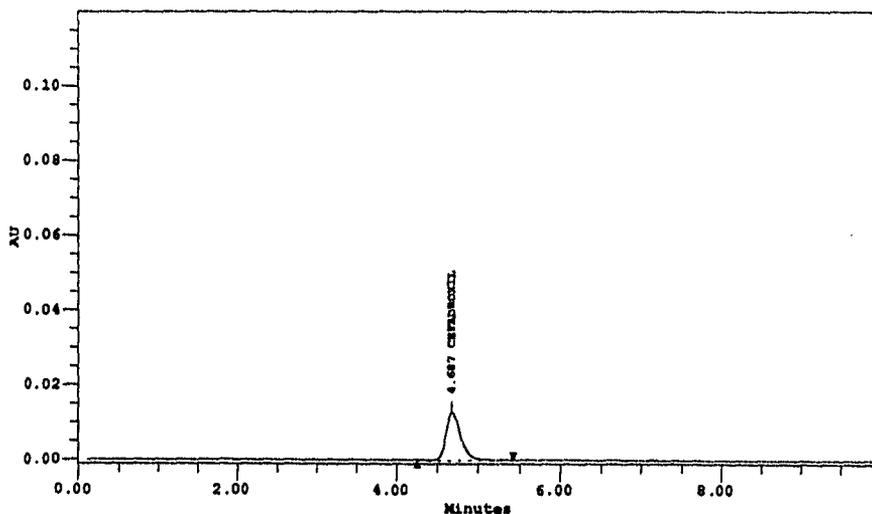
INFORMACION GENERAL

Muestra: Unknown	Estandar Secundario de Cefadroxil Monohidratado
Nombre: 10.0 PPM	Lote: S322007 Potencia: 920 mcg/mg
Producto: Cefadroxil monoh.	Caducidad: Junio 1997
No Pesada: 1	Diluyente: Buffer de Fosfato de Potasio Monobasico pH 5.0
Vial: 10	Fase Móvil: Buffer pH 5.0/Acetonitrilo (96:4)
Inyección: 4	Columna: C-18
Volumen de Inyección: 10.0 ul	Longitud de Onda: PDA 230.0 nm
Tiempo de Corrida: 10.0 min	Usuario: SYSTEM
Peso: 1.00000	
Dilución: 1.00000	

Cromatograma\_Cefadroxil

Millennium v2.10

Date Printed: 11:54:11 AM, September 11, 1996



#	Soluto	TR (min)	Area (uV*sec)	Eficiencia	Colect
1	CEFADROXIL	4.687	159792	3366	1.369

BRISTOL MYERS - SQUIBB

Laboratorio de Control Químico  
 Reporte de Análisis por HPLC  
 Responsable: SYSTEM  
 September 11, 1996

Muestra: 10.0 PPM  
 Tipo: Unknown  
 Adquirida: 09/10/96 11:14:56 PM  
 Procesada: 09/11/96 09:55:21 AM

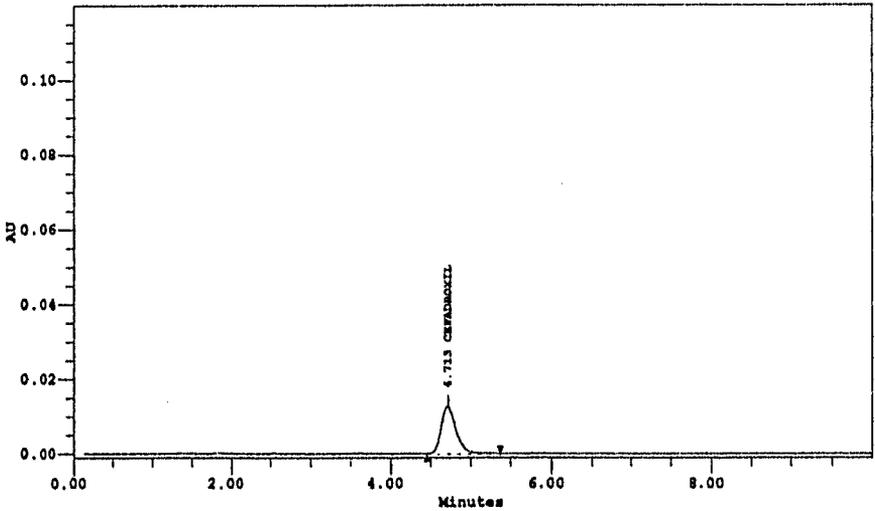
I N F O R M A C I O N   G E N E R A L

Muestra: Unknown	Estandar Secundario de Cefadroxil Monohidratado
Nombre: 10.0 PPM	Lote: 5322007 Potencia: 920 mcg/mg
Producto: Cefadroxyil monoh.	Caducidad: Junio 1997
No Pesada: 1	Diluyente: Buffer de Fosfato de Potasio Monobasico pH 5.0
Vial: 10	Fase Movil: Buffer pH 5.0/Acetonitrilo (960:40)
Inyección: 2	Columna: C-18
Volumen de Inyección: 10.0 ul	Longitud de Onda: PDA 230.0 nm
Tiempo de Corrida: 10.0 min	
Peso: 1.00000	Usuario: SYSTEM
Dilución: 1.00000	

**Cromatograma\_Cefadroxil**

Millennium v2.10

Date Printed: 11:50:58 AM, September 11, 1996



#	Soluto	TR (min)	Area (uV*sec)	Eficiencia	Coleo
1	CEFADROXIL	4.713	158891	3377	1.307

BRISTOL MYERS - SQUIBB

Laboratorio de Control Químico  
 Reporte de Análisis por HPLC  
 Responsable: SYSTEM  
 September 11, 1996

Muestra: 5.0 PPM  
 Tipo: Unknown  
 Adquirida: 09/10/96 10:30:34 PM  
 Procesada: 09/11/96 09:54:54 AM

INFORMACION GENERAL

Muestra: Unknown  
 Nombre: 5.0 PPM  
 Producto: Cefadroxil monoh.  
 No Pesada: 1  
 Vial: 9  
 Inyección: 2  
 Volumen de Inyección: 10.0 ul  
 Tiempo de Corrida: 10.0 min  
 Peso: 1.00000  
 Dilución: 1.00000

Estandar Secundario de Cefadroxil Monohidratado  
 Lote:5322007 Potencia:920 mcg/mg  
 Caducidad:Junio 1997

Diluyente:Buffer de Fosfato de Potasio Monobásico pH 5.0  
 Fase Móvil:Buffer pH 5.0/Acetonitrilo (960:40)

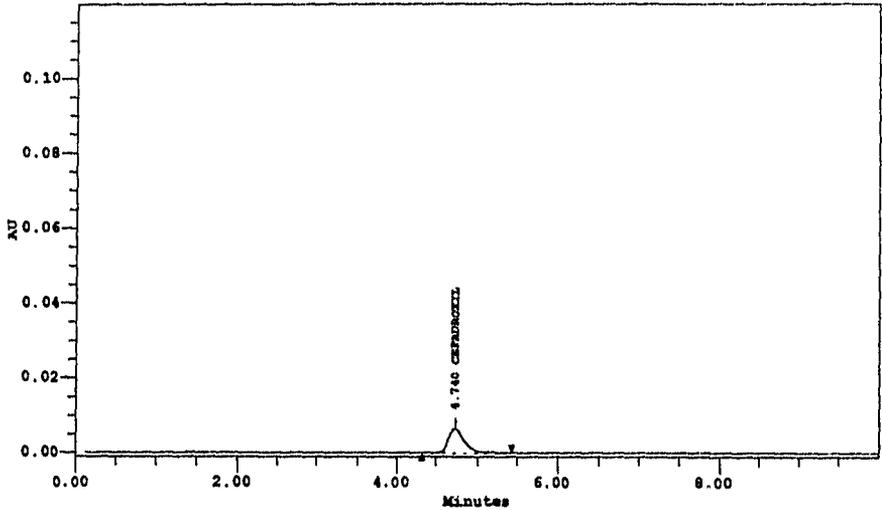
Columna:C-18  
 Longitud de Onda: PDA 230.0 nm

Usuario: SYSTEM

Cromatograma\_Cefadroxil

Millennium v2.10

Date Printed: 11:40:13 AM, September 11, 1996



#	Soluto	TR (min)	Area (uV*sec)	Eficiencia	Colo
1	CEFADROXIL	4.740	82721	3356	1.308

B R I S T O L M Y E R S - S Q U I B B

Laboratorio de Control Químico  
 Reporte de Análisis por HPLC  
 Responsable: SYSTEM  
 September 11, 1996

Muestra: 5.0 PPM  
 Tipo: Unknown  
 Adquirida: 09/10/96 10:41:38 PM  
 Procesada: 09/11/96 09:55:01 AM

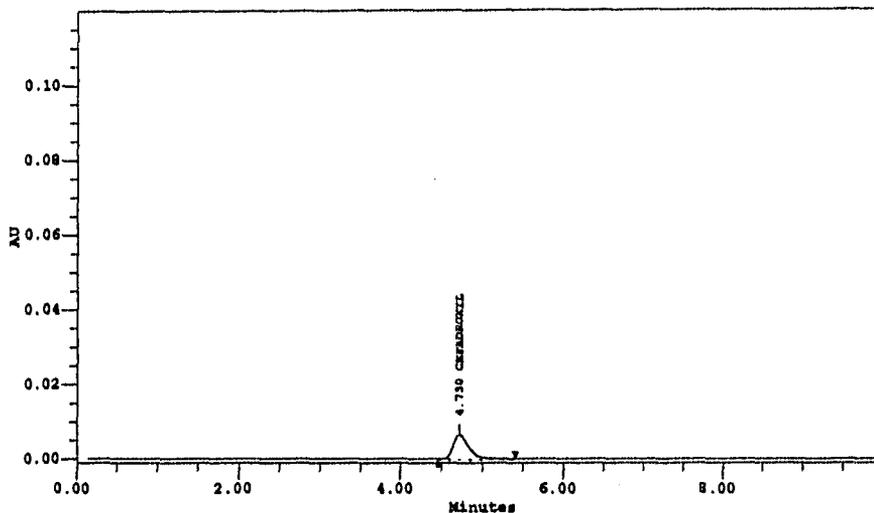
I N F O R M A C I O N G E N E R A L

Muestra: Unknown	Estandar Secundario de Cefadroxil Monohidratado
Nombre: 5.0 PPM	Lote:5322037 Potencia:920 mcg/mg
Producto: Cefadroxyl monoh.	Caducidad:Junio 1997
No Pesada: 1	Diluyente:Buffer de Fosfato de Potasio Monobasico pH 5.0
Vial: 9	Fase Movil:Buffer pH 5.0/Acetonitrilo (960:40)
Inyección: 3	Columna:C-18
Volumen de Inyección: 10.0 ul	Longitud de Onda: PDA 230.0 nm
Tiempo de Corrida: 10.0 min	Usuario: SYSTEM
Peso: 1.00000	
Dilución: 1.00000	

Cromatograma\_Cefadroxil

Millennium v2.10

Date Printed: 11:41:41 AM, September 11, 1996



#	Soluto	TR (min)	Area (uV*seg)	Eficiencia	Coleo
1	CEFADROXIL	4.730	83034	1408	1.356

BRISTOL MYERS - SQUIBB

Laboratorio de Control Químico  
 Reporte de Análisis por HPLC  
 Responsable: SYSTEM  
 September 11, 1996

Muestra: 1.0 PPM  
 Tipo: Unknown  
 Adquirida: 09/10/96 09:57:17 PM  
 Procesada: 09/11/96 09:54:34 AM

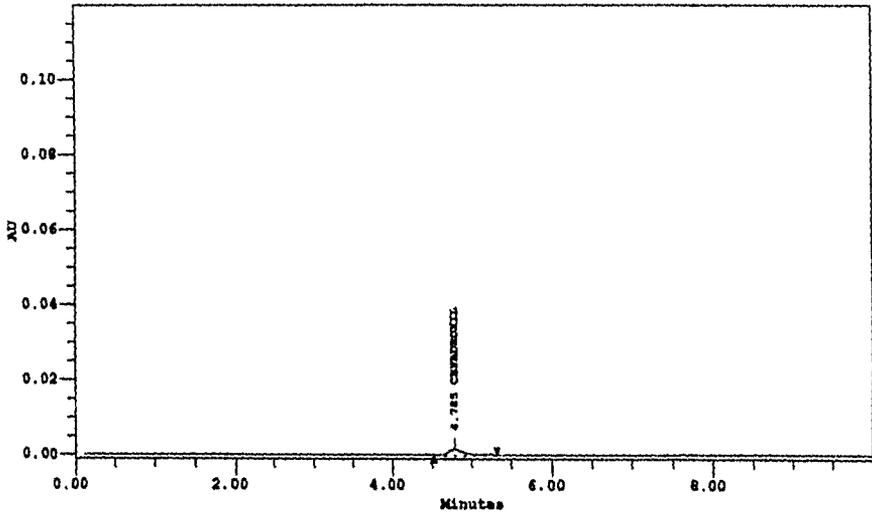
INFORMACION GENERAL

Muestra: Unknown	Estándar Secundario de Cefadroxil Monohidratado
Nombre: 1.0 PPM	Lote: 522007 Potencia: 920 mcg/mg
Producto: Cefadroxyil monoh.	Caducidad: Junio 1997
No Pesada: 1	Diluyente: Buffer de Fosfato de Potasio Monobásico pH 5.0
Vial: 6	Fase Móvil: Buffer pH 5.0/Acetonitrilo (960:40)
Inyección: 3	Columna: C-18
Volumen de Inyección: 10.0 ul	Longitud de Onda: PDA 230.0 nm
Tiempo de Corrida: 10.0 min	Usuario: SYSTEM
Peso: 1.00000	
Dilución: 1.00000	

Cromatograma\_Cefadroxil

Millennium v2.10

Date Printed: 11:44:41 AM, September 11, 1996



#	Soluto	TR (min)	Area (uV*sec)	Eficiencia	Coefec
1	CEFADROXIL	4.785	21411	3335	1.383

B R I S T O L M Y E R S - S Q U I E E

Laboratorio de Control Químico  
 Reporte de Análisis por HPLC  
 Responsable: SYSTEM  
 September 11, 1996

Muestra: 1.0 PPM  
 Tipo: Unknown  
 Adquirida: 09/10/96 09:46:16 PM  
 Procesada: 09/11/96 09:54:27 AM

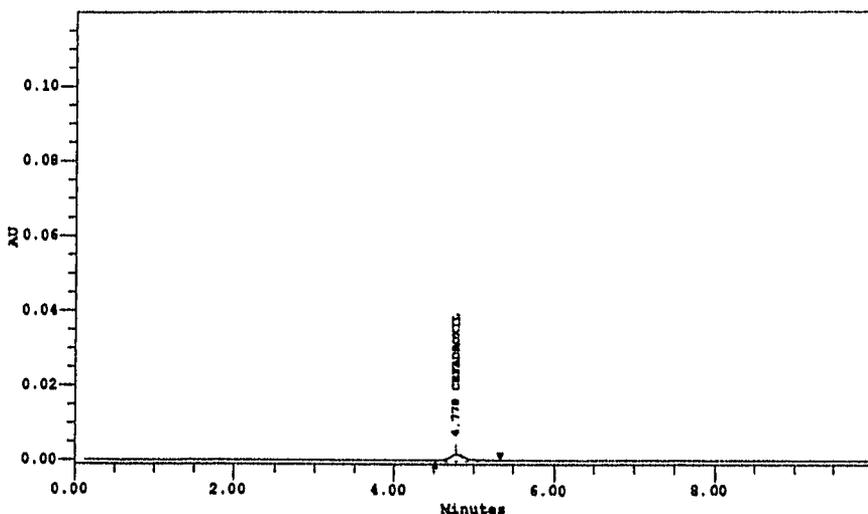
I N F O R M A C I O N G E N E R A L

Muestra: Unknown	Estandar Secundario de Cefadroxil Monohidratado
Nombre: 1.0 PPM	Lote:5322007 Potencia:920 mcg/mg
Producto: Cefadroxyl monoh.	Caducidad:Junio 1997
No Pesada: 1	Diluyente:Buffer de Fosfato de Potasic Monobasico pH 5.0
Vial: 8	Fase Móvil:Buffer pH 5.0/Acetonitrilo (960:40)
Inyección: 2	Columna:C-18
Volumen de Inyección: 10.0 ul	Longitud de Onda: PDA 230.0 nm
Tiempo de Corrida: 10.0 min	Usuario: SYSTEM
Peso: 1.00000	
Dilución: 1.00000	

Cromatograma\_Cefadroxil

Millennium v2.10

Date Printed: 11:43:09 AM, September 11, 1996



#	Soluto	TR (min)	Area (uV*sec)	Eficiencia	Coleo
1	CEFADROXIL	4.778	21193	3442	1.417

Laboratorio de Control Químico  
 Reporte de Análisis por HPLC  
 Responsable: SYSTEM  
 September 11, 1996

Muestra: 0.5 PPM  
 Tipo: Unknown  
 Adquirida: 09/10/96 08:17:36 PM  
 Procesada: 09/11/96 09:53:34 AM

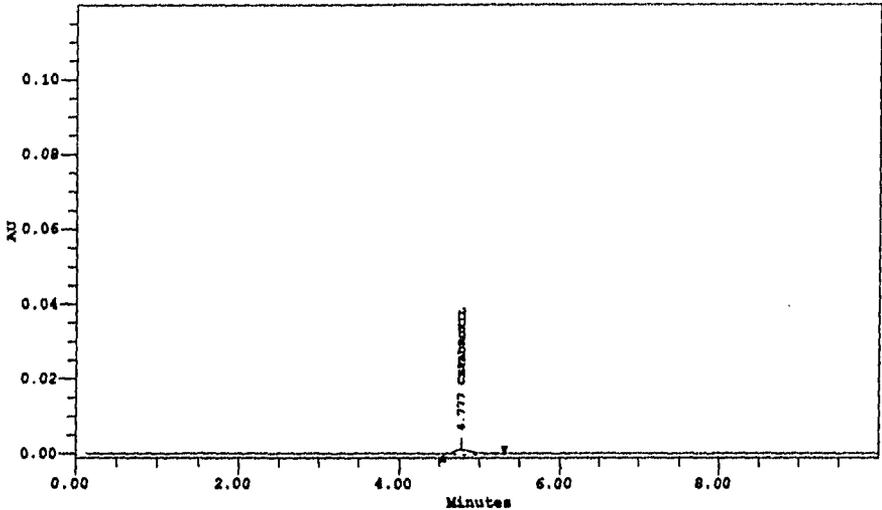
INFORMACION GENERAL

Muestra: Unknown	Estandar Secundario de Cefadroxil Monohidratado
Nombre: 0.5 PPM	Lote: 5322007 Potencia: 920 mcg/mg
Producto: Cefadroxyil monoh.	Caducidad: Junio 1997
No Pesada: 1	Diluyente: Buffer de Fosfato de Potasio Monobasico pH 5.0
Vial: 6	Fase Movil: Buffer pH 5.0/Acetonitrilo (960:40)
Inyección: 2	Columna: C-18
Volumen de Inyección: 10.0 ul	Longitud de Onda: PDA 230.0 nm
Tiempo de Corrida: 10.0 min	Usuario: SYSTEM
Peso: 1.00000	
Dilución: 1.00000	

Cromatograma\_Cefadroxil

Millennium v2.10

Date Printed: 11:21:10 AM, September 11, 1996



	Soluto	TR (min)	Area (uV*seg)	Eficiencia	Coleo
1	CEFADROXIL	4.777	15730	3111	1.468

BRISTOL MYERS - SQUIBB

Laboratorio de Control Químico	Muestra: 0.5 PPM
Reporte de Análisis por HPLC	Tipo: Unknown
Responsable: SYSTEM	Adquirida: 09/10/96 08:39:42 PM
September 11, 1996	Procesada: 09/11/96 09:53:47 AM

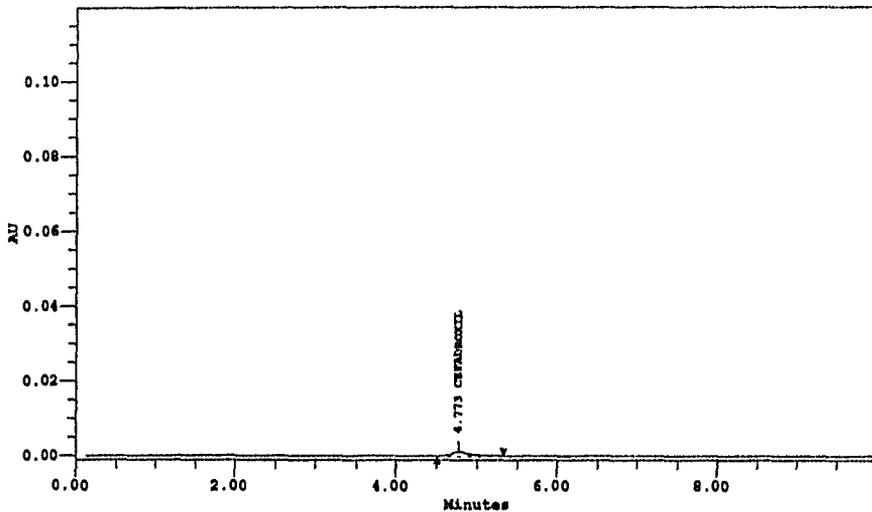
INFORMACION GENERAL

Muestra: Unknown	Estandar Secundario de Cefadroxil Monohidratado
Nombre: 0.5 PPM	Lote:5322007 Potencia:920 mcg/mg
Producto: Cefadroxyl monoh.	Caducidad:Junio 1997
No Pesada: 1	Diluyente:Buffer de Fosfato de Potasio Monobasico pH 5.0
Vial: 6	Fase Móvil:Buffer pH 5.0/Acetonitrilo (960:40)
Inyección: 4	Columna:C-18
Volumen de Inyección: 10.0 ul	Longitud de Onda: PDA 230.0 nm
Tiempo de Corrida: 10.0 min	Usuario: SYSTEM
Peso: 1.00000	
Dilución: 1.00000	

Cromatograma Cefadroxil

Millennium v2.10

Date Printed: 11:36:47 AM, September 11, 1996



#	Soluto	TR (min)	Area (uV*sec)	Eficiencia	Coloc
1	CEFADROXIL	4.773	16501	3199	1.718

BRISTOL MYERS-SQUIBB

Laboratorio de Control Químico  
 Reporte de Análisis por HPLC  
 Responsable: SYSTEM  
 September 11, 1996

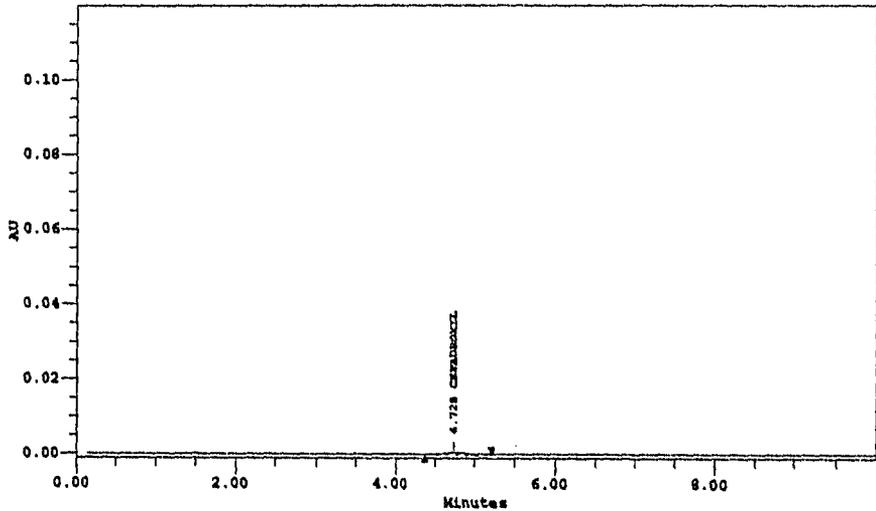
Muestra: 0.1 PPM  
 Tipo: Unknown  
 Adquirida: 09/10/96 07:22:12 PM  
 Procesada: 09/11/96 09:52:54 AM

INFORMACION GENERAL

Muestra: Unknown	Estándar Secundario de Cefadroxil Monohidratado
Nombre: 0.1 PPM	Lote: 531277 - Potencia: 320 mcg/mg
Producto: Cefadroxil monoh.	Caducidad: Junio 1997
No Pesada: 1	
Vial: 5	Diluyente: Buffer de Fosfato de Potasio Monobásico pH 5.0
Inyección: 1	Fase Móvil: Buffer pH 5.0/Acetato: 100 (960:40)
Volumen de Inyección: 10.0 ul	Columna: C-18
Tiempo de Corrida: 10.0 min	Longitud de Onda: PDA 230.0 nm
Peso: 1.00000	
Dilución: 1.00000	Usuario: SYSTEM

Cromatograma\_Cefadroxil

Millennium v2.10  
 Date Printed: 11:19:39 AM, September 11, 1996



#	Soluto	TP (min)	Area (uV*sec)	Eficiencia	Colo.
1	CEFADROXIL	4.729	7571	2473	1.058

BRISTOL MYERS-SQUIBB

Laboratorio de Control Químico  
 Reporte de Análisis por HPLC  
 Responsable: SYSTEM  
 September 11, 1996

Muestra: 0.1 PPM  
 Tipo: Unknown  
 Adquirida: 09/10/96 07:44:19 PM  
 Procesada: 09/11/96 09:23:14 AM

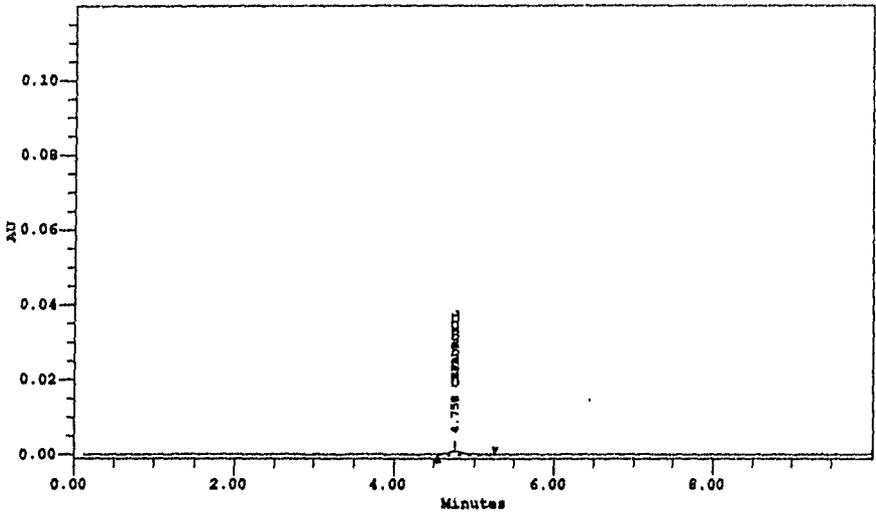
INFORMACION GENERAL

Muestra: Unknown  
 Nombre: 0.1 PPM  
 Producto: Cefadroxil monoh.  
 No Pesada: 1  
 Vial: 5  
 Inyección: 3  
 Volumen de Inyección: 10.0 ul  
 Tiempo de Corrida: 10.0 min  
 Peso: 1.00000  
 Dilución: 1.00000

Estandar Secundario de Cefadroxil Monohidratado  
 Lote: 5322007 Potencia: 920 mcg/mg  
 Caducidad: Junio 1997  
 Diluyente: Buffer de Fosfato de Potasio Monobásico pH 5.0  
 Fase Móvil: Buffer pH 5.0/Acetonitrilo (950:40)  
 Columna: C-18  
 Longitud de Onda: PDA 230.0 nm  
 Usuario: SYSTEM

Cromatograma\_Cefadroxil

Millennium v2.10  
 Date Printed: 11:24:27 AM, September 11, 1996



#	Soluto	TR (min)	Area (uV*sec)	Efficiencia	Coleo
1	CEPADROXIL	4.758	11403	3093	1.576

BRISTOL MYERS - SQUIBB

Laboratorio de Control Químico  
 Reporte de Analisis por HPLC  
 Responsable: SYSTEM  
 September 11, 1996

Muestra: 0.1 PPM  
 Tipo: Unknown  
 Adquirida: 09/10/96 07:55:22 PM  
 Procesada: 09/11/96 09:53:20 AM

INFORMACION GENERAL

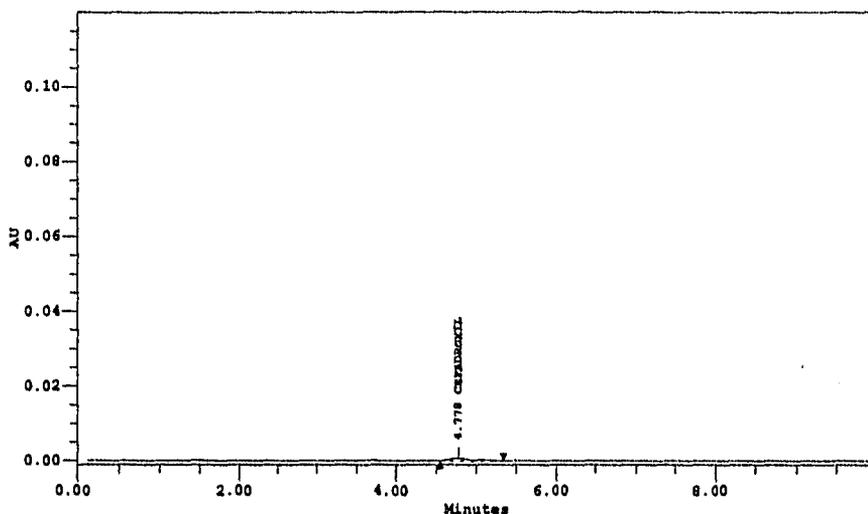
Muestra: Unknown  
 Nombre: 0.1 PPM  
 Producto: Cefadroxil monoh.  
 No Pesada: 1  
 Vial: 5  
 Inyección: 4  
 Volumen de Inyección: 10.0 ul  
 Tiempo de Corrida: 10.0 min  
 Peso: 1.00000  
 Dilución: 1.00000

Estándar Secundario de Cefadroxil Monohidratado  
 Lote: 5322007 Pesaría: 920 mcg/mg  
 Caducidad: Junio 1997  
 Diluyente: Buffer de Fosfato de Potasio Monopsico pH 5.0  
 Fase Móvil: Buffer pH 5.0/Acetonitrilo (950:40)  
 Columna: C-18  
 Longitud de Onda: PDA 230.0 nm  
 Usuario: SYSTEM

Cromatograma\_Cefadroxil

Millennium v2.10

Date Printed: 11:25:54 AM, September 11, 1996



#	Soluto	TR (min)	Area (uV*sec)	Eficiencia	Cola
1	CEFADROXIL	4.778	9556	2961	1.731

BRISTOL MYERS - SQUIBB

Laboratorio de Control Químico  
 Reporte de Análisis por HPLC  
 Responsable: SYSTEM  
 September 11, 1996

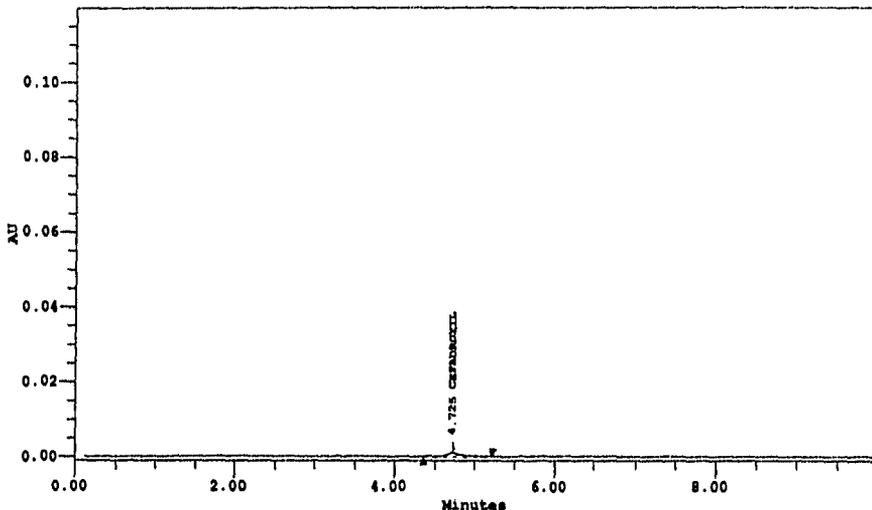
Muestra: 0.05 PPM  
 Tipo: Unknown  
 Adquirida: 09/10/96 06:59:59 PM  
 Procesada: 09/11/96 09:55:54 AM

INFORMACION GENERAL

Muestra: Unknown	Estándar Secundario de Cefadroxil Monohidratado
Nombre: 0.05 PPM	Lote: 5322001 Potencia: 920 mcg/mg
Producto: Cefadroxy. monoh.	Caducidad: Junio 1997
No Pesada: 1	Diluyente: Buffer de Fosfato de Potasio Monobásico pH 5.0
Vial: 4	Fase Móvil: Buffer pH 5.0/Acetonitrilo (960:40)
Inyección: 3	Columna: C-18
Volumen de Inyección: 10.0 ul	Longitud de Onda: PDA 230.0 nm
Tiempo de Corrida: 10.0 min	Usuario: SYSTEM
Peso: 1.00000	
Dilución: 1.00000	

Cromatograma Cefadroxil

Millennium v2.10  
 Date Printed: 11:16:40 AM, September 11, 1996



#	Soluto	TP (min)	Area (uV*sec)	Eficiencia	Coico
1	CEFADROXIL	4.725	12476	2855	1.380

BRISTOL MYERS-SQUIBB

Laboratorio de Control Químico  
 Reporte de Análisis por HPLC  
 Responsable: SYSTEM  
 September 11, 1996

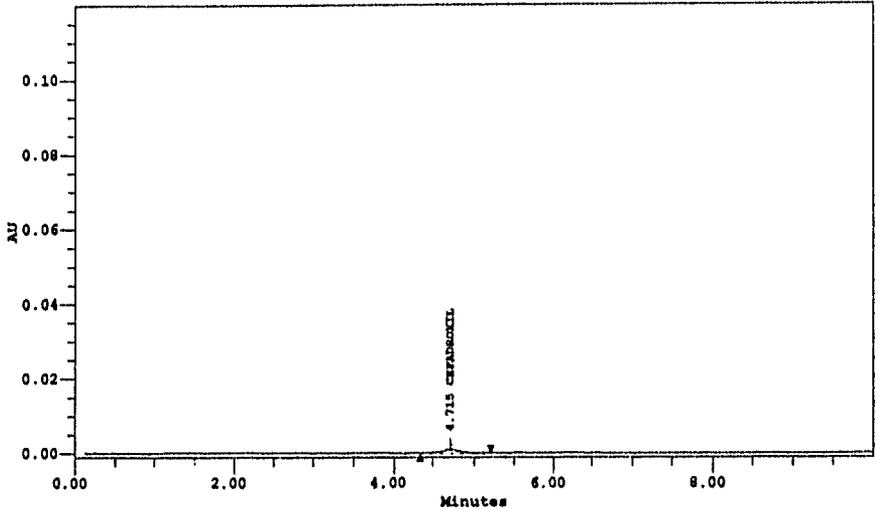
Muestra: 0.05 PPM  
 Tipo: Unknown  
 Adquirida: 09/10/96 06:37:54 PM  
 Procesada: 09/11/96 09:52:47 AM

INFORMACION GENERAL

Muestra: Unknown	Estándar Secundario de Cefadroxil Monohidratado
Nombre: 0.05 PPM	Lote:5322007 Potencia:920 mcg/mg
Producto: Cefadroxil monoh.	Caducidad:Junio 1997
No Pesada: 1	Diluyente:Buffer de Fosfato de Potasio Monobasico pH 5.0
Vial: 4	Fase Movil:Buffer pH 5.0/Acetonitrilo (960:40)
Inyección: 1	Columna:C-18
Volumen de Inyección: 10.0 ul	Longitud de Onda: PEA 230.0 nm
Tiempo de Corrida: 10.0 min	
Peso: 1.00000	Usuario: SYSTEM
Dilución: 1.00000	

Cromatograma\_Cefadroxil

Millennium v2.10  
 Date Printed: 11:13:28 AM, September 11, 1996



#	Soluto	TR (min)	Area (uV*sec)	Eficiencia	Coefeo
1	CEFADROXIL	4.715	13294	2820	1.417

PRISTOL MYERS-SQUIBB

Laboratorio de Control Químico  
 Reporte de Análisis por HPLC  
 Responsable: SYSTEM  
 September 11, 1996

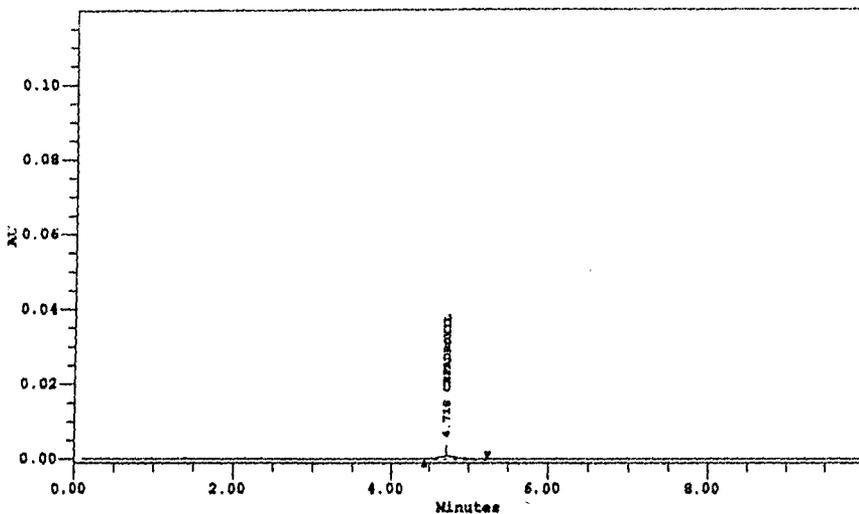
Muestra: 0.05 FPM  
 Tipo: Unknown  
 Adquirida: 09/10/96 09:48:56 PM  
 Procesada: 09/11/96 09:51:40 AM

I N F O R M A C I O N   G E N E R A L

Muestra: Unknown	Estandar Secundario de Cefadroxil Monohidratado
Nombre: 0.05 FPM	Lote:5322007 Potencia:920 mcg/mg
Producto: Cefadroxyil monoh.	Caducidad:Junio 1997
Nº Pesada: 1	Diluent:Buffer de Fosfato de Potasio Monobasico pH 5.0
Vial: 4	Fase Movil:Buffer pH 5.0/Acetonitrilo (960:40)
Inyección: 2	Columna:C-18
Volumen de Inyección: 10.0 µl	Longitud de Onda: PDA 230.0 nm
Tiempo de Corrida: 10.0 min	
Peso: 1.00000	Usuario: SYSTEM
Dilución: 1.00000	

Cromatograma\_Cefadroxil

Millennium v2.10  
 Date Printed: 11:15:11 AM, September 11, 1996



#	Soluto	TR (min)	Area (µV*sec)	Eficiencia	Seleo
1	CEFADROXYL	4.718	11905	2780	1.256

B R I S T O L M Y E R S - S Q U I B B

Laboratorio de Control Químico  
 Reporte de Analisis por HPLC  
 Responsable: SYSTEM  
 September 11, 1996

Muestra: 0.325 PPM  
 Tipo: Unknown  
 Adquirida: 09/10/96 06:15:40 PM  
 Procesada: 09/11/96 09:52:21 AM

I N F O R M A C I O N G E N E R A L

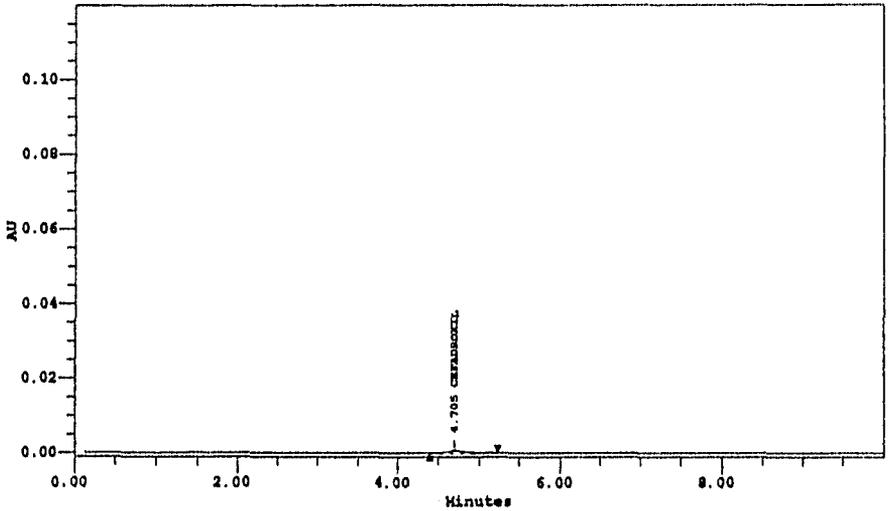
Muestra: Unknown  
 Nombre: 0.325 PPM  
 Producto: Cefadroxil monoh.  
 No Pesada: 1  
 Vial: 3  
 Inyección: 3  
 Volumen de Inyección: 10.0 µl  
 Tiempo de Corrida: 10.0 min  
 Peso: 1.00000  
 Dilución: 1.00000

Estandar Secundario de Cefadroxil Monohidratado  
 Lote: 53L2007 Potencia: 920 mcg/mg  
 Caducidad: Junio 1997  
 Diluyente: Buffer de Fosfato de Potasio Monobásico pH 5.0  
 Fase Móvil: Buffer pH 5.0/Acetonitrilo (960:40)  
 Columna: C-18  
 Longitud de Onda: PDA 230.0 nm  
 Usuario: SYSTEM

Cromatograma\_Cefadroxil

Millennium v2.10

Date Printed: 11:05:42 AM, September 11, 1996



#	Soluto	TR (min)	Area (UV*sec)	Eficiencia	Coef
1	CEFADROXIL	4.705	8261	2961	1.161

B R I S T O L M Y E R S - S Q U I B B

Laboratorio de Control Químico  
 Reporte de Análisis por HPLC  
 Responsable: SYSTEM  
 September 11, 1996

Muestra: 0.025 PPM  
 Tipo: Unknown  
 Adquirida: 09/10/96 06:26:40 PM  
 Procesada: 09/11/96 09:52:14 AM

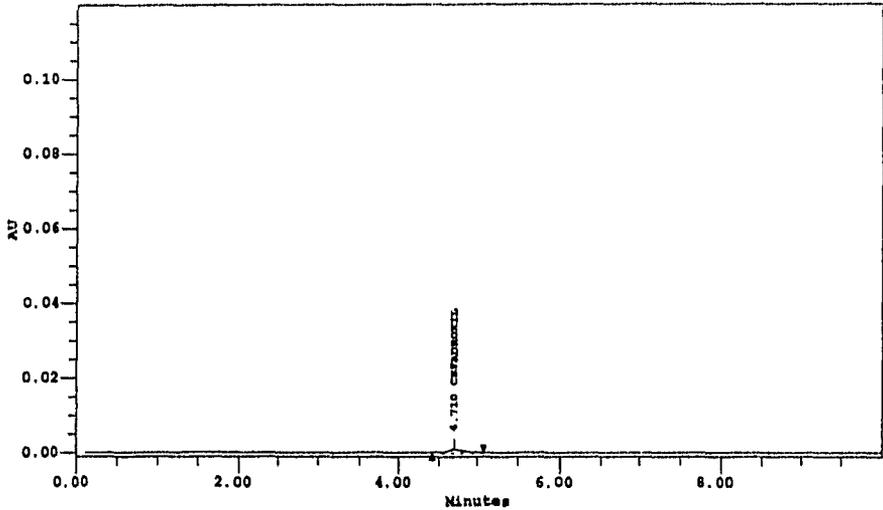
I N F O R M A C I O N G E N E R A L

Muestra: Unknown      Estandar Secundario de Cefadroxil Monohidratado  
 Nombre: 0.025 PPM      Lote:5322007 Potencia:920 mcg/mg  
 Producto: Cefadroxil monoh.      Caducidad:Junio 1997  
 No Pesada: 1      Diluyente:Buffer de Fosfato de Potasio Monobasico pH 5.0  
 Vial: 3      Fase Movil:Buffer pH 5.0/Acetonitrilo (960:40)  
 Inyección: 4      Columna:C-18  
 Volumen de Inyección: 10.0 ul      Longitud de Onda: PDA 230.0 nm  
 Tiempo de Corrida: 10.0 min  
 Peso: 1.00000  
 Dilución: 1.00000      Usuario: SYSTEM

Cromatograma\_Cefadroxil

Millennium v2.10

Date Printed: 11:18:08 AM, September 11, 1996



#	Soluto	TR (min)	Area (uV*sec)	Eficiencia	Colec
1	CEFADROXIL	4.710	11544	3061	1.169

BRISTOL MYERS - SQUIBB

Laboratorio de Control Químico  
 Reporte de Análisis por HPLC  
 Responsable: SYSTEM  
 September 11, 1996

Muestra: 0.025 PPM  
 Tipo: Unknown  
 Adquirida: 09/10/96 06:24:36 PM  
 Procesada: 09/11/96 09:51:27 AM

INFORMACION GENERAL

Muestra: Unknown  
 Nombre: 0.025 PPM  
 Producto: Cefadroxil monoh.  
 No Pasada: 1  
 Vial: 3  
 Inyección: 2  
 Volumen de Inyección: 10.0 ul  
 Tiempo de Corrida: 10.0 min  
 Peso: 1.00000  
 Dilución: 1.00000

Estándar Secundario de Cefadroxil Monohidratado  
 Lote: S322007 Potencia: 920 mcg/mg  
 Caducidad: Junio 1997

Diluyente: Buffer de Fosfato de Potasio Monobásico pH 5.0  
 Fase Móvil: Buffer pH 5.0/Acetonitrilo (960:40)

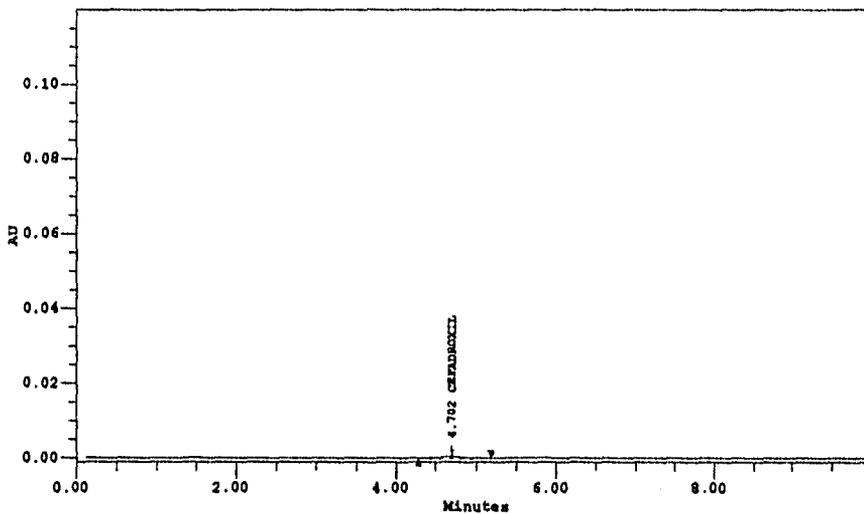
Columna: C-18  
 Longitud de Onda: PDA 230.0 nm

Usuario: SYSTEM

Cromatograma Cefadroxil

Millennium v2.10

Date Printed: 11:04:08 AM, September 11, 1996



#	Soluto	TR (min)	Area (uV*sec)	Eficiencia	Coef
1	CEFADROXIL	4.702	7057	234%	0.797

### Sensibilidad .

Incremento mínimo de concentración medible que está definido por la pendiente de la grafica respuesta-concentración y el incremento mínimo medible o la desviación estandar de la variable de respuestas.

- 1) **Determinación del Límite de Detección.**  
Es la mínima concentración de una sustancia en una muestra la cual puede ser detectada, pero no necesariamente cuantificada.
  
- 2) **Determinación del Límite de Cuantificación.** Es la menor concentración de una sustancia en una muestra que puede ser determinada con precisión y exactitud aceptables.

Para determinar el límite de cuantificación y detección se realizaron diluciones a partir de la solución estándar. Los resultados son los siguientes:

Nivel (ppm)	ppm cuantificables
1	0.97
0.8	0.83
0.6	0.63
0.5	0.49
0.4	0.40
0.3	0.29
0.2	0.20
0.1	0.09

Tabla No. 6 Límite de Cuantificación

### Indice de los cromatogramas anexados

No. Cromatograma	Nombre muestra	Inyección
I	LIN1PPM1	primera
II		segunda
III	LIN08PPM1	primera
IV		segunda
V	LIN06PPM	primera
VI		segunda
VII	LIN05PPM	primera
VIII		segunda
IX	LIN04PPM	primera
X		segunda
XI	LIN03PPM	primera
XII		segunda
XIII	LIN02PPM	primera
XIV		segunda
XV	LINO1PPM	primera
XVI		segunda

Report Method: Summary All

Version: 2.00

Project Name: AMOXICILINAI

Username: YAZMIN\_DURAN

## Peak Results

#	SampleName	Vial	Inj	Channel	Name	RT (min)	Area (uV*sec)	Amount
1	CL270896-1	47	1	486	CEFADROXIL	4.467	13810	0.995
2	CL270896-1	47	2	486	CEFADROXIL	4.483	13896	0.995
3	LIN08PM1	48	1	486	CEFADROXIL	4.467	11540	0.835
4	LIN08PM1	48	2	486	CEFADROXIL	4.467	11573	0.838
5	LIN06PM1	49	1	486	CEFADROXIL	4.467	8590	0.622
6	LIN06PM1	49	2	486	CEFADROXIL	4.467	8736	0.632
7	LIN05PM1	50	1	486	CEFADROXIL	4.467	6776	0.490
8	LIN05PM1	50	2	486	CEFADROXIL	4.450	6830	0.494
9	LIN04PM1	51	1	486	CEFADROXIL	4.433	5609	0.406
10	LIN04PM1	51	2	486	CEFADROXIL	4.433	5665	0.410
11	LIN03PM1	52	1	486	CEFADROXIL	4.417	4148	0.300
12	LIN03PM1	52	2	486	CEFADROXIL	4.433	3938	0.285
13	LIN02PM1	53	1	486	CEFADROXIL	4.400	2730	0.198
14	LIN02PM1	53	2	486	CEFADROXIL	4.383	2834	0.205
15	LIN01PM1	54	1	486	CEFADROXIL	4.383	1265	0.092
16	LIN01PM1	54	2	486	CEFADROXIL	4.383	1224	0.089
17	LIN1PM1	55	1	486	CEFADROXIL	4.367	13474	0.975
18	LIN1PM1	55	2	486	CEFADROXIL	4.333	13556	0.981

## -- Peak Results Summary --

RT Min: 4.333  
 RT Max: 4.483  
 RT Average: 4.428 +/- 0.0437  
 RT %RSD: 0.987  
 Area Min: 1224  
 Area Max: 13896  
 Area Average: 7555 +/- 4477.4  
 Area %RSD: 59.263  
 Amount Min: 0.089  
 Amount Max: 0.995  
 Amount Average: 0.547 +/- 0.3239  
 Amount %RSD: 59.235

BRISTOL MYERS-SQUIBB Naucalpan  
Laboratorio de Control Químico  
Reporte de Analisis por HPLC

Equipo: 717\_486  
Columna: C18  
Proyecto: DICLEXACILINA

Muestra: CL270896-1  
Adquirida: 28/08/96 08:35  
Procesada: 29/08/96 10:57

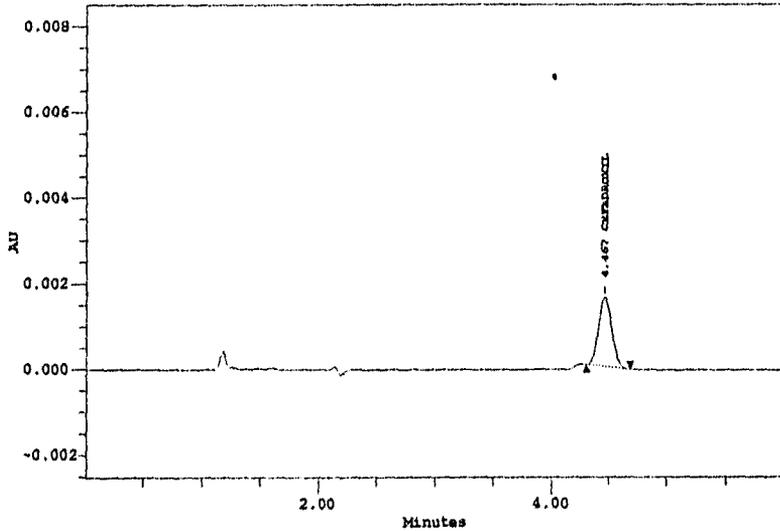
INFORMACION GENERAL

Tipo de muestra: Standard  
Nombre: CL270896-1  
Pesada No: 1  
Vial: 47  
Inyeccion: 1  
Volumen: 10.00  
Peso: 1.00000  
Dilucion: 1.00000  
Producto: Estandar  
No. Analisis:

Estandar Secundario de Cefadroxil Monohidratado  
Lote : 5J22007  
Potencia: 923 mcg/mg  
Caducidad: Junio 1997  
Diluyente: Buffer de Fosfato de Potasio Monobasico  
pH 5.0  
Fase Movil: Buffer pH 5.0:Acetonitrilo (960:40)  
Usuario: YAZMIN\_DURAN

Cromatograma\_Cefadroxil

Millicolumn v1.00  
Date Printed: 10:37:31 am, August 29, 1996



RESULTADOS

#	Nombre	Tiempo (min)	Area (uV*sec)	ppm	Eficiencia	Coleo
1	CEFADROXIL	4.467	13610	0.995	6372	1.140

BRISTOL MYERS-SQUIBB Naucalpan  
Laboratorio de Control Químico  
Reporte de Analisis por HPLC

Equipo: 717 466  
Columna: C18  
Proyecto: DICLOXACILINA

Muestra: CL270896-1  
Adquirida: 20/08/96 00:46  
Procesada: 29/08/96 10:57

INFORMACION GENERAL

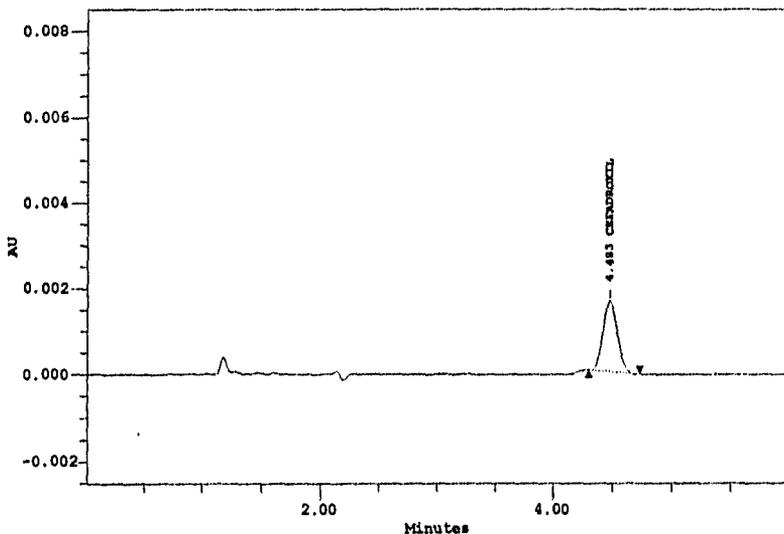
Tipo de muestra: Standard  
Nombre: CL270896-1  
Pesada No: 1  
Vial: 47  
Inyeccion: 2  
Volumen: 10.00  
Peso: 1.00000  
Dilucion: 1.00000  
Producto: Estandar  
No. Analisis:

Estandar Secundario de Cefadroxil Monohidratado  
Lote : 5322007  
Potencia: 920 mcg/mg  
Caducidad: Junio 1997  
Diluyente: Buffer de Fosfato de Potasio Monobasico  
pH 5.0  
Fase Movil: Buffer pH 5.0:Acetonitrilo (960:40)

Usuario: YAZMIN\_DURAN

Cromatograma\_Cefadroxil

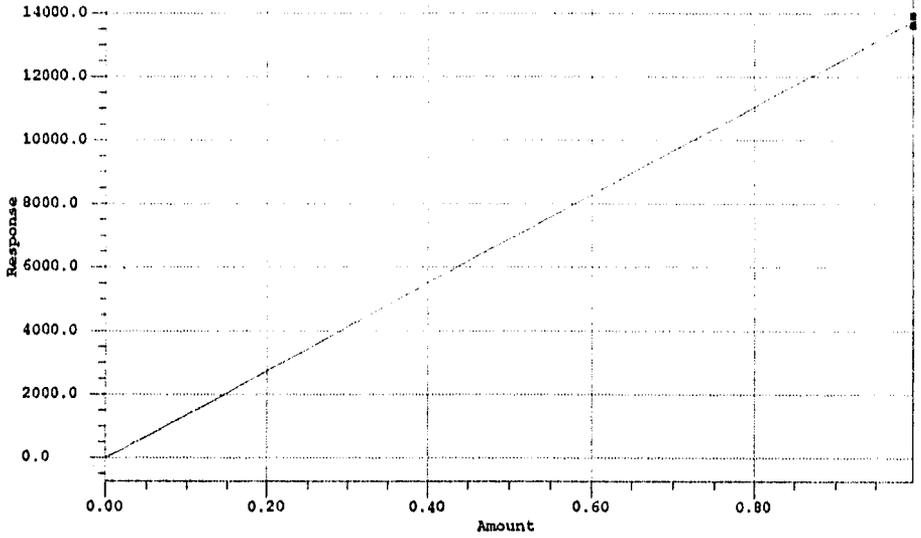
Millennium v2.00  
Date Printed: 10:38:31 am, August 29, 1996



RESULTADOS

#	Nombre	Tiempo (min)	Area (uV*sec)	ppm	Eficiencia	Coleo
1	CEFADROXIL	4.483	13896	0.995	6311	1.110

Processing Method : CEFADROMYL      System : 717.486      Channel : 486  
 Date : 29-AUG-96      Type : LC      Name : CEFADROXIL  
 Retention Time : 4.500      Order : 1      A : 0.000000  
 B : 13816.252110      C : 0.000000      D : 0.000000  
 E : 0.000000      F : 0.000000      R : 0.000000  
 R^2 : 0.000000      Standard Error : 202.586093



Point Table

#	Amount	Response	Manual	Ignore?
1	0.995440	13610.000000	No	No
2	0.995440	13896.500000	No	No

BRISTOL MYERS-SQUIBB Naucalpan  
Laboratorio de Control Químico  
Reporte de Analisis por HPLC

Equipo: 717\_486  
Columna: C18  
Proyecto: DICLOXACILINA

Muestra: LIN1PPM1  
Adquirida: 28/08/96 11:41  
Procesada: 29/08/96 10:58

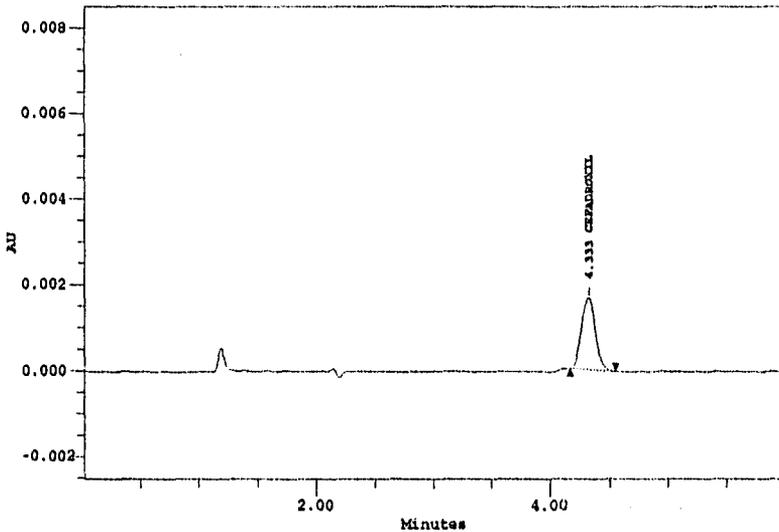
INFORMACION GENERAL

Tipo de muestra: Unknown  
Nombre: LIN1PPM1  
Pesada No: 1  
Vial: 55  
Inyeccion: 2  
Volumen: 10.00  
Peso: 1.00000  
Dilucion: 1.00000  
Producto: Cefadroxil Monohidratado  
No. Analisis:

Estandar Secundario de Cefadroxil Monohidratado  
Lote : 5322007  
Potencia: 320 mcg/mg  
Caducidad: Junio 1997  
Diluyente: Buffer de Fosfato de Potasio Monobasico  
pH 5.0  
Fase Movil: Buffer pH 5.0:Acetonitrilo (960:40)  
Usuario: YAZMIN\_DURAN

Cromatograma\_Cefadroxil

Millennium v2.00  
Date Printed: 10:59:40 am, August 29, 1996



RESULTADOS

#	Nombre	Tiempo (min)	Area (uV*sec)	ppm	Eficiencia	Coleo
1	CEFADROXIL	4.333	13556	0.981	6467	1.021

ERISTOL MYERS-SQUIBB Naucalpan  
Laboratorio de Control Químico  
Reporte de Analisis por HPLC

Equipo: 717\_486  
Columna: C18  
Proyecto: DICLOXACILINA

Muestra: LIN1PFI  
Adquirida: 28/08/96 11:30  
Procesada: 29/08/96 10:57

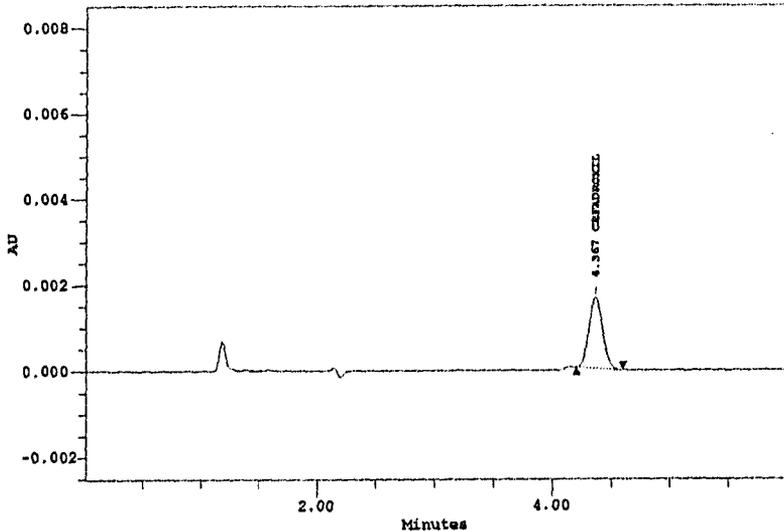
### INFORMACION GENERAL

Tipo de muestra: Unknown  
Nombre: LIN1PFI  
Pesada No: 1  
Vial: 55  
Inyeccion: 1  
Volumen: 10.00  
Peso: 1.00000  
Dilucion: 1.00000  
Producto: Cefadroxil Monohidratado  
No. Analisis:

Estandar Secundario de Cefadroxil Monohidratado  
Lote: 5322007  
Potencia: 920 mcg/mg  
Caducidad: Junio 1997  
Diluyente: Buffer de Fosfato de Potasio Monobasico  
pH 5.0  
Fase Movil: Buffer pH 5.0:Acetonitrilo (960:40)  
Usuario: YAZMIN\_DURAN

### Cromatograma\_Cefadroxil

Millennium v2.00  
Date Printed: 10:39:06 am, August 29, 1996



### RESULTADOS

#	Nombre	Tiempo (min)	Area (uV*sec)	ppm	Eficiencia	Coleo
1	CEFADROXIL	4.367	13474	0.975	6454	1.099

BRISTOL MYERS-SQUIBB Nauca'par.  
Laboratorio de Control Quimico  
Reporte de Analisis por HPLC

Equipo: 717\_486  
Columna: C18  
Proyecto: DICLOXACILINA

Muestra: LINO6PM1  
Adquirida: 28/08/96 09:20  
Procesada: 29/08/96 10:59

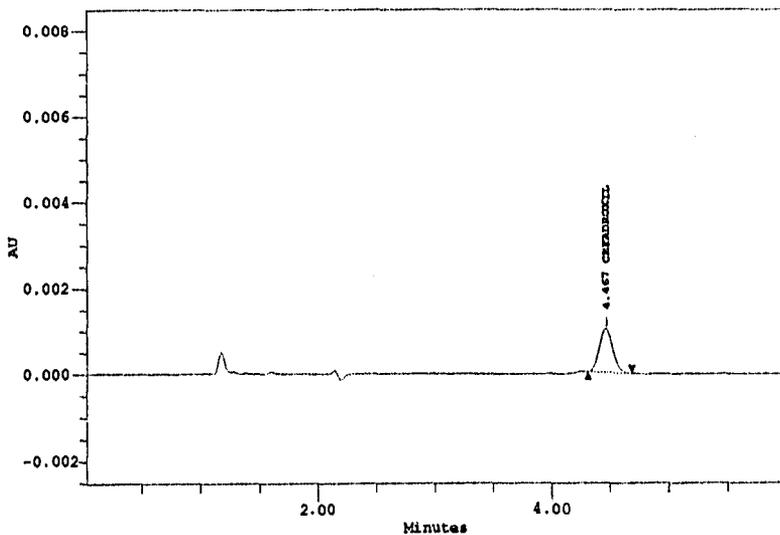
INFORMACION GENERAL

Tipo de muestra: Unknown  
Nombre: LINO6PM1  
Pesada No: 1  
Vial: 49  
Inyeccion: 1  
Volumen: 10.00  
Peso: 1.00000  
Dilucion: 1.00000  
Producto: Cefadroxil Monohidratado  
No. Analisis:

Estandar Secundario de Cefadroxil Monohidratado  
Lote : 5322007  
Potencia: 920 mcg/mg  
Caducidad: Junio 1997  
Diluyente: Buffer de Fosfato de Potasio Monobasico  
pH 5.0  
Fase Movil: Buffer pH 5.0:Acetonitrilo (96:4)  
Usuario: YAZMIN\_DURAN

Cromatograma\_Cefadroxil

Millemium v2.00  
Date Printed: 11:01:22 am, August 29, 1996



RESULTADOS

#	Nombre	Tiempo (min)	Area (uV*sec)	ppm	Eficiencia	Coleo
1	CEFADROXIL	4.467	8590	0.622	6367	1.074

BRISTOL MYERS-SQUIBB Naucalpan  
Laboratorio de Control Químico  
Reporte de Analisis por HPLC

Equipo: 717\_496  
Columna: C18  
Proyecto: DICLOXACILINA

Muestra: LIN06PM1  
Adquirida: 28/08/96 09:30  
Procesada: 29/08/96 10:59

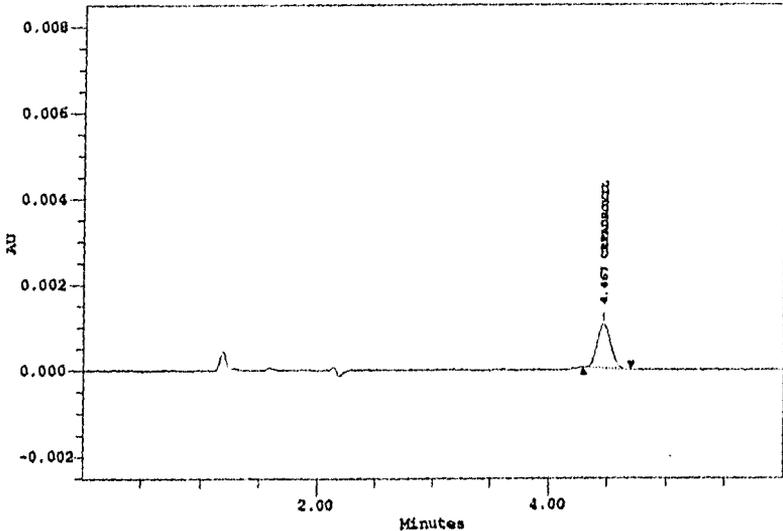
INFORMACION GENERAL

Tipo de muestra: Unknown  
Nombre: LIN06PM1  
Pesada No: 1  
Vial: 49  
Inyeccion: 2  
Volumen: 10.00  
Peso: 1.00000  
Dilucion: 1.00000  
Producto: Cefadroxil Monohidratado  
No. Analisis:

Estandar Secundario de Cefadroxil Monohidratado  
Lote : 5322007  
Potencia: 920 mcg/mg  
Caducidad: Junio 1997  
Diluyente: Buffer de Fosfato de Potasio Monobasico  
pH 5.0  
Fase Movil: Buffer pH 5.0:Acetonitrilo (950:10)  
Usuario: YAZMIN\_DURAN

Cromatograma\_Cefadroxil

Millemium v2.00  
Date Printed: 11:01:53 am, August 29, 1996



RESULTADOS

#	Nombre	Tiempo (min)	Area (uV*sec)	ppm	Eficiencia	Coleo
1	CEFADROXIL	4.467	8736	0.632	6290	1.126

BRISTOL MYERS-SQUIBB Naucalpan  
Laboratorio de Control Químico  
Reporte de Analisis por HPLC

Equipo: 717 486  
Columna: C18  
Proyecto: DICLOXACILINA

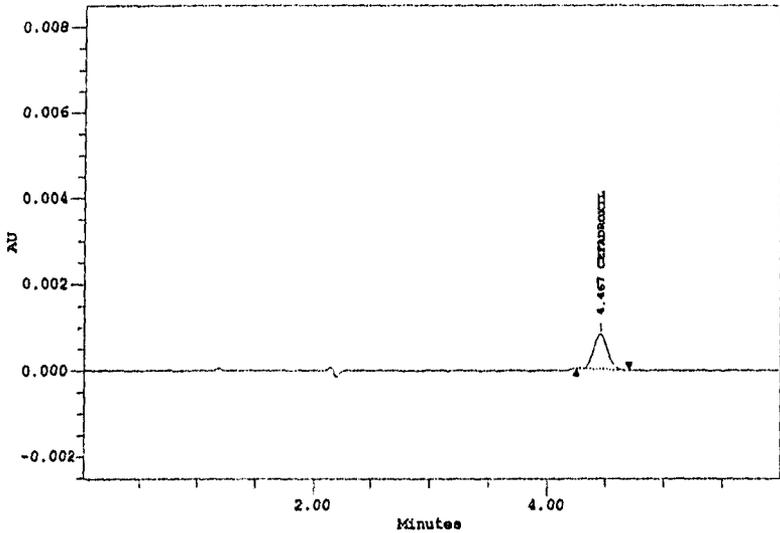
Muestra: LIN05PM1  
Adquirida: 28/08/96 09:41  
Procesada: 29/08/96 11:00

INFORMACION GENERAL

Tipo de muestra: Unknown      Estandar Secundario de Cefadroxil Monohidratado  
Nombre: LIN05PM1      Lote : 5322007  
Pesada No: 1      Potencia: 920 mcg/mg  
Vial: 50      Caducidad: Junio 1997  
Inyeccion: 1      Diluyente: Buffer de Fosfato de Potasio Monobasico  
Volumen: 10.00      pH 5.0  
Peso: 1.00000      Fase Movil: Buffer pH 5.0:Acetonitrilo (960:40)  
Dilucion: 1.00000  
Producto: Cefadroxil Monohidratado  
No. Analisis:      Usuario: YAZMIN\_DURAN

Cromatograma\_Cefadroxil

Millemium v2.00  
Date Printed: 11:02:30 am, August 29, 1996



RESULTADOS

#	Nombre	Tiempo (min)	Area (uV*sec)	ppm	Eficiencia	Coleo
1	CEFADROXIL	4.467	6776	0.490	6408	1.056

BRISTOL MYERS-SQUIBB Naucalpan  
Laboratorio de Control Químico  
Reporte de Analisis por HPLC

Equipo: 717\_486  
Columna: C18  
Proyecto: DICLOXACILINA

Muestra: LIN05PM1  
Adquirida: 23/08/96 09:52  
Procesada: 29/08/96 11:00

### INFORMACION GENERAL

Tipo de muestra: Unknown  
Nombre: LIN05PM1  
Pesada No: 1  
Vial: 50

Inyeccion: 2  
Volumen: 10.00  
Peso: 1.00000  
Dilucion: 1.00000  
Producto: Cefadroxil Monohidratado  
No. Analisis:

Estandar Secundario de Cefadroxil Monohidratado  
Lote : 5122007  
Potencia: 920 mcg/mg  
Caducidad: Junio 1997

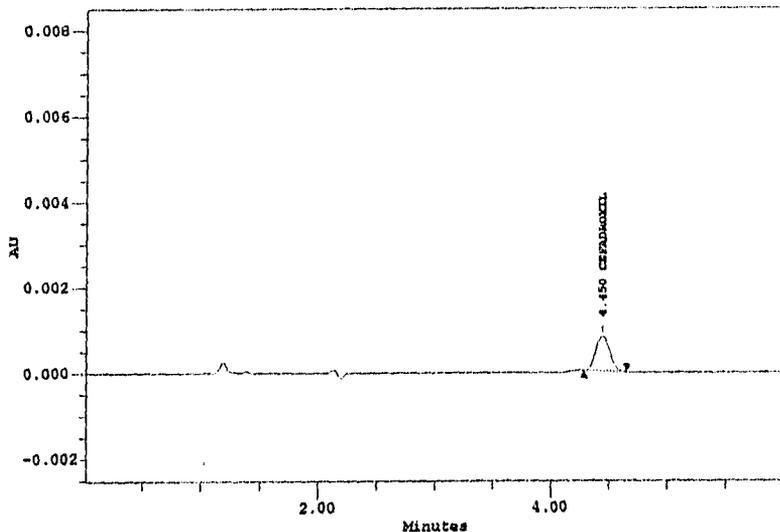
Diluyente: Buffer de Fosfato de Potasio Monobasico  
pH 5.0

Fase Movil: Buffer pH 5.0:Acetonitrilo (960:40)

Usuario: YAZMIN\_DURAN

### Cromatograma\_Cefadroxil

Millennium v2.00  
Date Printed: 11:03:04 am, August 29, 1996



### RESULTADOS

#	Nombre	Tiempo (min)	Area (uV*sec)	ppm	Eficiencia	Coleo
1	CEFADROXIL	4.450	6830	0.494	6431	1.092

BRISTOL MYERS-SQUIBB Naucalpan  
Laboratorio de Control Químico  
Reporte de Analisis por HPLC

Equipo: 717 486  
Columna: C18  
Proyecto: DICLOXACILINA

Muestra: LIN04PM1  
Adquirida: 28/08/96 10:03  
Procesada: 29/08/96 11:00

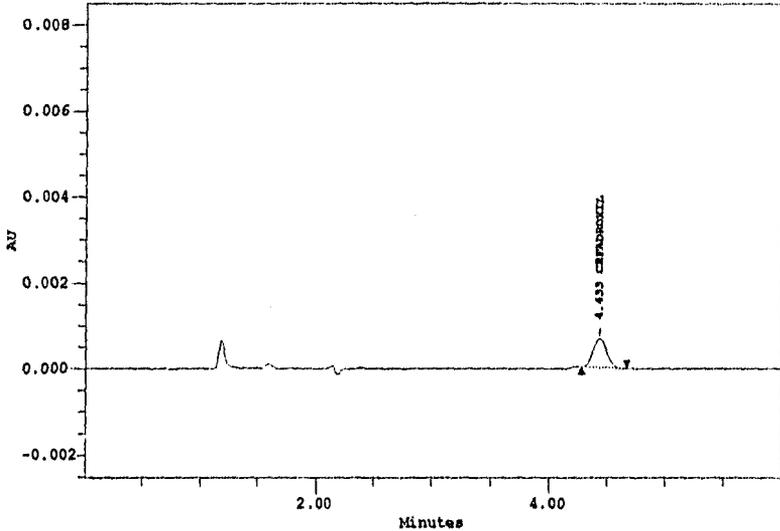
INFORMACION GENERAL

Tipo de muestra: Unknown  
Nombre: LIN04PM1  
Pesada No: 1  
Vial: 51  
Inyeccion: 1  
Volumen: 10.00  
Peso: 1.00000  
Dilucion: 1.00000  
Producto: Cefadroxil Monohidratado  
No. Analisis:

Estandar Secundario de Cefadroxil Monohidratado  
Lote : 5322007  
Potencia: 920 mcg/mg  
Caducidad: Junio 1997  
Diluyente: Buffer de Fosfato de Potasio Monobasico  
pH 5.0  
Fase Movil: Buffer pH 5.0:Acetonitrilo (960:40)  
Usuario: YAZMIN\_DURAN

Cromatograma\_Cefadroxil

Millennium v2.00  
Date Printed: 11:03:36 am, August 29, 1996



RESULTADOS

#	Nombre	Tiempo (min)	Area (uV*sec)	ppm	Eficiencia	Coleo
1	CEFADROXIL	4.433	5609	0.406	6369	1.124

BRISTOL MYERS-SQUIBB Naucalpan  
Laboratorio de Control Químico  
Reporte de Analisis por HPLC

Equipo: 717\_486  
Columna: C18  
Proyecto: DICLOXACILINA

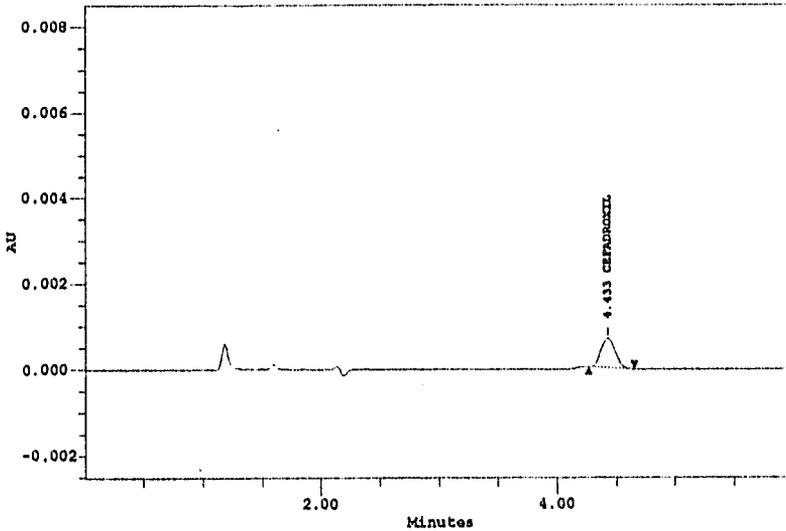
Muestra: LIN04PM1  
Adquirida: 28/08/96 10:14  
Procesada: 29/08/96 11:31

INFORMACION GENERAL

Tipo de muestra: Unknown      Estandar Secundario de Cefadroxil Monohidratado  
Nombre: LIN04PM1      Lote : 5322007  
Pesada No: 1      Potencia: 920 mcg/mg  
Vial: 51      Caducidad: Junio 1997  
Inyeccion: 2      Diluente: Buffer de Fosfato de Potasio Monobasico  
Volumen: 10.00      pH 5.0  
Paso: 1.00000      Fase Movil: Buffer pH 5.0:Acetonitrilo (960:40)  
Dilucion: 1.00000  
Producto: Cefadroxil Monohidratado  
No. Analisis:      Usuario: YAZMIN\_DUPAN

Cromatograma\_Cefadroxil

Millennium v2.00  
Date Printed: 11:04:04 am, August 29, 1996



RESULTADOS

#	Nombre	Tiempo (min)	Area (uV*sec)	ppm	Eficiencia	Coleo
1	CEFADROXIL	4.433	5665	0.410	6447	1.101

BRISTOL MYERS-SQUIBB Naucalpan  
Laboratorio de Control Químico  
Reporte de Analisis por HPLC

Equipo: 717\_486  
Columna: C18  
Proyecto: DICLOXACILINA

Muestra: LIN03PM1  
Adquirida: 28/08/96 10:25  
Procesada: 29/08/96 11:01

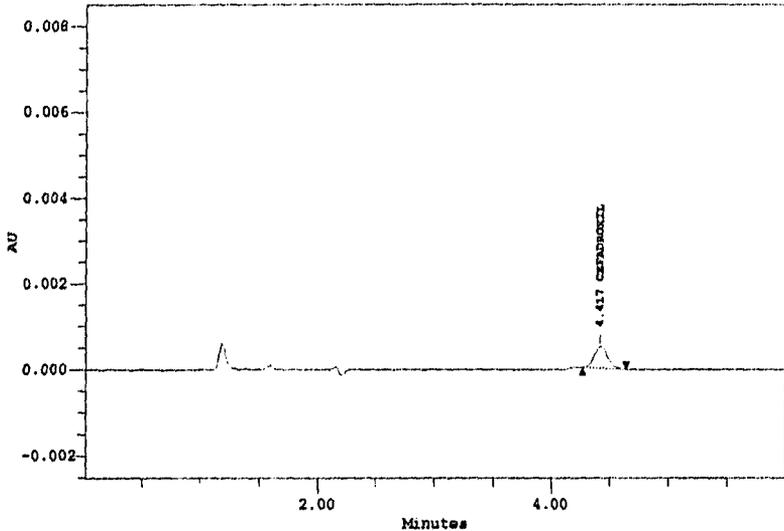
INFORMACION GENERAL

Tipo de muestra: Unknown  
Nombre: LIN03PM1  
Pesada No: 1  
Vial: 52  
Inyeccion: 1  
Volumen: 10.00  
Peso: 1.00000  
Dilucion: 1.00000  
Producto: Cefadroxil Monohidratado  
No. Analisis:

Estandar Secundario de Cefadroxil Monohidratado  
Lote : 5322007  
Potencia: 920 mcg/mg  
Caducidad: Junio 1997  
Diluyente: Buffer de Fosfato de Potasio Monobásico  
pH 5.0  
Fase Movil: Buffer pH 5.0:Acetonitrilo (960:40)  
Usuario: YAZMIN\_DURAN

Cromatograma\_Cefadroxil

Millennium v2.00  
Date Printed: 11:04:33 am, August 29, 1996



RESULTADOS

#	Nombre	Tiempo (min)	Area (uV*sec)	ppm	Eficiencia	Coleo
1	CEFADROXIL	4.417	4148	0.300	6481	1.210

BRISTOL MYERS-SQUIBB Naucalpan  
Laboratorio de Control Quimico  
Reporte de Analisis por HPLC

Equipo: 717\_486  
Columna: C18  
Proyecto: DICLOXACILINA

Muestra: LIN03PM1  
Adquirida: 29/08/96 10:36  
Procesada: 29/08/96 11:01

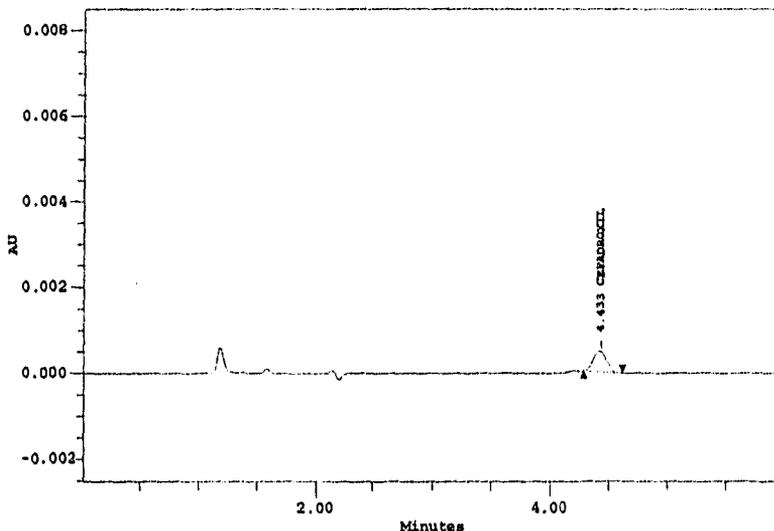
INFORMACION GENERAL

Tipo de muestra: Unknown      Estandar Secundario de Cefadroxil Monohidratado  
Nombre: LIN03PM1              Lote : 5322007  
Pesada No: 1                    Potencia: 920 mcg/mg  
Vial: 52                         Caducidad: Junio 1997  
Inyeccion: 2                    Diluyente: Buffer de Fosfato de Potasio Monobasico  
Volumen: 10.00                 pH 3.0  
Peso: 1.00000                  Fase Movil: Buffer pH 5.0:Acetonitrilo (960:40)  
Dilucion: 1.00000  
Producto: Cefadroxil Monohidratado  
No. Analisis:                    Usuario: YAZMIN\_DURAN

Cromatograma\_Cefadroxil

Milennium v2.00

Date Printed: 11:03:03 am, August 29, 1996



RESULTADOS

#	Nombre	Tiempo (min)	Area (uV*sec)	ppm	Eficiencia	Coleo
1	CEFADROXIL	4.433	3938	0.285	6748	1.033

BRISTOL MYERS-SQUIBB Naucalpan  
Laboratorio de Control Químico  
Reporte de Analisis por HPLC

Equipo: 717\_486  
Columna: C18  
Proyecto: DICLOXACILINA

Muestra: LIN02PM1  
Adquirida: 28/08/96 10:47  
Procesada: 29/08/96 11:02

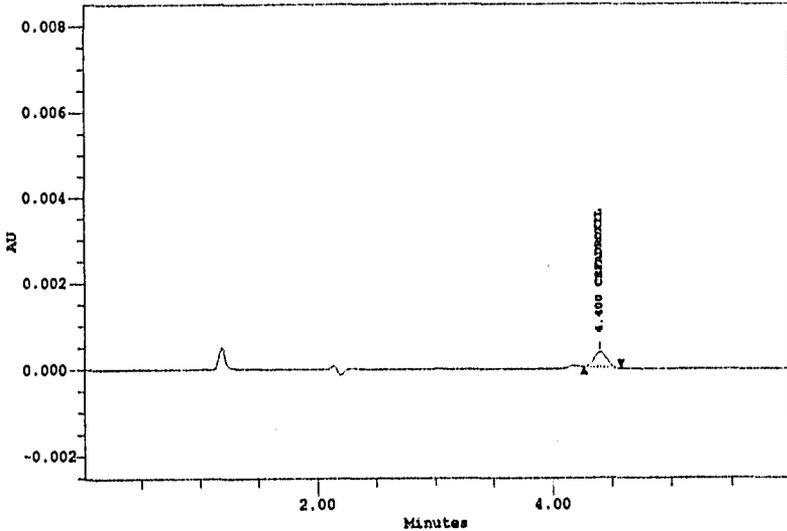
INFORMACION GENERAL

Tipo de muestra: Unknown  
Nombre: LIN02PM1  
Pesada No: 1  
Vial: 53  
Inyeccion: 1  
Volumen: 10.00  
Peso: 1.00000  
Dilucion: 1.00000  
Producto: Cefadroxil Monohidratado  
No. Analisis:

Estandar Secundario de Cefadroxil Monohidratado  
Lote : 5322007  
Potencia: 920 mcg/mg  
Caducidad: Junio 1997  
Diluyente: Buffer de Fosfato de Potasio Monobasico  
pH 5.0  
Fase Movil: Buffer pH 5.0:Acetonitrilo (960:40)  
Usuario: YAZMIN\_DURAN

Cromatograma\_Cefadroxil

Millennium v2.00  
Date Printed: 11:05:31 am, August 29, 1996



RESULTADOS

#	Nombre	Tiempo (min)	Area (uV*sec)	ppm	Eficiencia	Coleo
1	CEFADROXIL	4.400	2730	0.198	6971	1.142

BRISTOL MYERS-SQUIBB Naucalpan  
Laboratorio de Control Químico  
Reporte de Analisis por HPLC

Equipo: 717\_486  
Columna: C18  
Proyecto: DICLOXACILINA

Muestra: LINO2PM1  
Adquirida: 28/08/96 10:58  
Procesada: 29/08/96 11:02

INFORMACION GENERAL

Tipo de muestra: Unknown  
Nombre: LINO2PM1  
Pesada No: 1  
Vial: 53  
Inyeccion: 2  
Volumen: 10.00  
Peso: 1.00000  
Dilucion: 1.00000  
Producto: Cefadroxil Monohidratado  
No. Analisis:

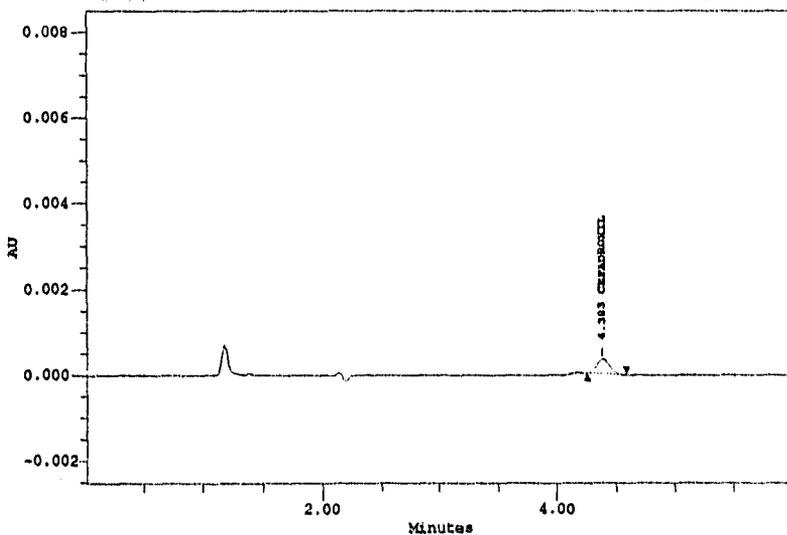
Estandar Secundario de Cefadroxil Monohidratado  
Lote : 5322007  
Potencia: 320 mcg/mg  
Caducidad: Junio 1997

Diluyente: Buffer de Fosfato de Potasio Monobasico  
pH 5.0  
Fase Movil: Buffer pH 5.0:Acetonitrilo (960:40)

Usuario: YAZMIN\_DURAN

Cromatograma\_Cefadroxil

Millicrom v2.00  
Date Printed: 11:06:02 am, August 29, 1996



RESULTADOS

#	Nombre	Tiempo (min)	Area (uV*sec)	ppm	Eficiencia	Coleo
1	CEFADROXIL	4.383	2834	0.205	6402	1.205

BRISTOL MYERS-SQUIBB Naucalpan  
Laboratorio de Control Quimico  
Reporte de Analisis por HPLC

Equipo: 717\_486  
Columna: C18  
Proyecto: DICLOXACILINA

Muestra: LIN01PM1  
Adquirida: 28/08/96 11:09  
Procesada: 29/08/96 11:02

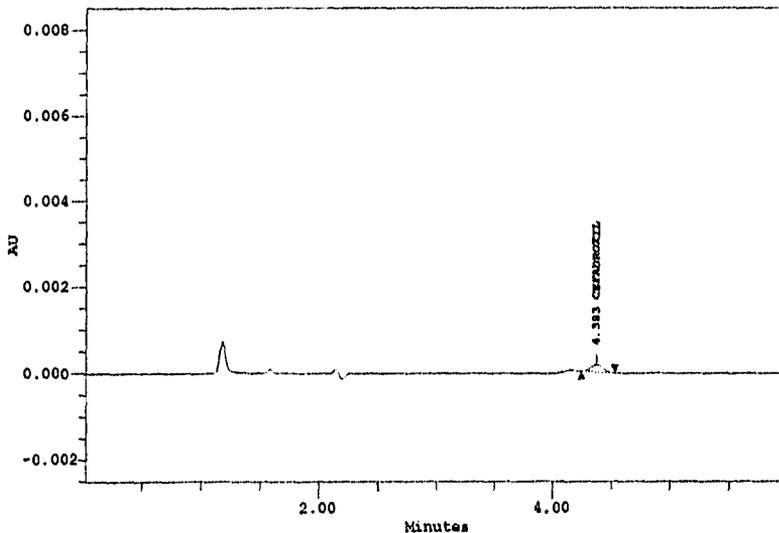
INFORMACION GENERAL

Tipo de muestra: Unknown  
Nombre: LIN01PM1  
Pesada No: 1  
Vial: 54  
Inyeccion: 1  
Volumen: 10.00  
Peso: 1.00000  
Dilucion: 1.00000  
Producto: Cefadroxil Monohidratado  
No. Analisis:

Estandar Secundario de Cefadroxil Monohidratado  
Lote : 5322007  
Potencia: 920 mcg/mg  
Caducidad: Junio 1997  
Diluyente: Buffer de Fosfato de Potasio Monobasico  
pH 5.0  
Fase Movil: Buffer pH 5.0:Acetonitrilo (960:40)  
Usuario: YAZMIN\_DURAN

Cromatograma\_Cefadroxil

Millennium v2.00  
Date Printed: 11:06:31 am, August 29, 1996



RESULTADOS

#	Nombre	Tiempo (min)	Area (uV*sec)	ppm	Eficiencia	Coleo
1	CEFADROXIL	4.383	1265	0.092	7024	1.088

BPISTEL MEERS-SQUIBB Naucuilpan  
 Laboratorio de Control Químico  
 Reporte de Analisis por HPLC

Equipo: 717-486  
 Columna: C18  
 Proyecto: DICLEXACILINA

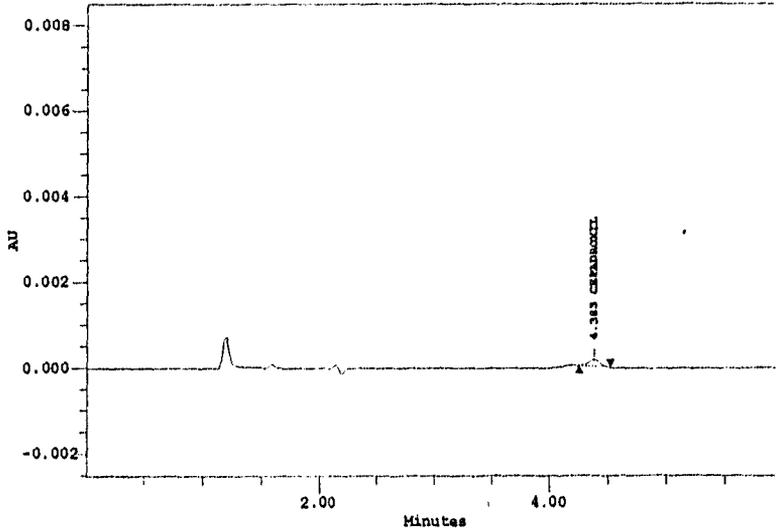
Muestra: LINO1PM1  
 Adquirida: 28/08/96 11:20  
 Procesada: 29/08/96 11:03

INFORMACION GENERAL

Tipo de muestra: Unknown	Estandar Secundario de Cefadroxil Monohidratado
Nombre: LINO1PM1	Lote : 5322007
Pesada No: 1	Potencia: 920 mcg/mg
Vial: 54	Caducidad: Junio 1997
Inyeccion: 2	Diluyente: Buffer de Fosfato de Potasio Monobasico
Volumen: 10.00	pH 5.0
Peso: 1.00000	Fase Movil: Buffer pH 5.0:Acetonitrilo (960:40)
Dilucion: 1.00000	
Producto: Cefadroxil Monohidratado	
No. Analisis:	Usuario: YAZMIN_DURAN

Cromatograma\_Cefadroxil

Millennium v2.00  
 Date Printed: 11:11:07 am, August 29, 1996



RESULTADOS

#	Nombre	Tiempo (min)	Area (uV*sec)	ppm	Eficiencia	Coleo
1	CEFADROXIL	4.383	1224	0.089	7545	1.064

Nivel (ppm)	Area de pico detectable
1	21411
0.5	15663
0.1	11403
0.05	11905
0.025	11544

Tabla No. 7 Límite de Detección

Índice de los cromatogramas anexados

No. Cromatogramas	Nombre muestra	Inyección
I	1 PPM	segunda
II	0.5 PPM	segunda
III	0.1 PPM	tercera
IV	0.05 PPM	segunda
V	0.025 PPM	tercera

BRISTOL MYERS-SQUIBB

Laboratorio de Control Químico	Muestra: 1.0 PPM
Reporte de Análisis por HPLC	Tipo: Unknown
Responsable: SYSTEM	Adquirida: 09/10/96 09:57:17 PM
September 11, 1996	Procesada: 09/11/96 09:54:34 AM

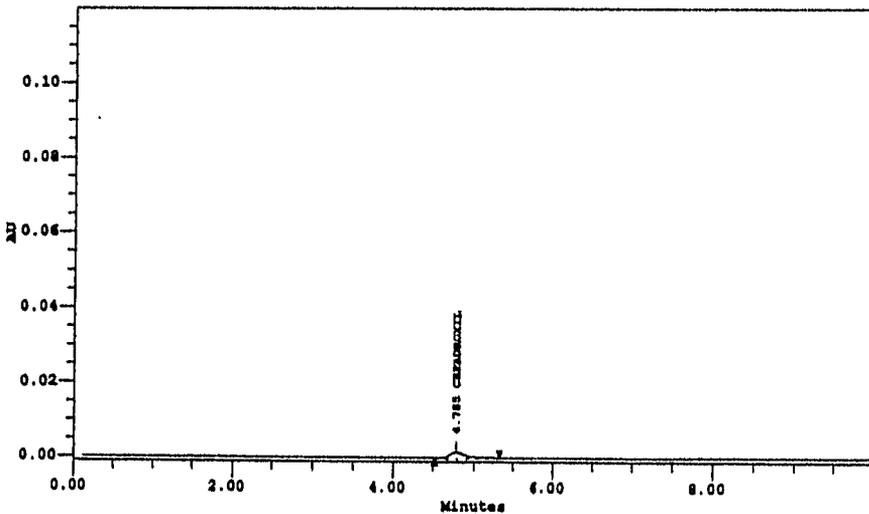
INFORMACION GENERAL

Muestra: Unknown	Estándar Secundario de Cefadroxil Monohidratado
Nombre: 1.0 PPM	Lote: 5322007 Potencia: 920 mcg/mg
Producto: Cefadroxyl monoh.	Caducidad: Junio 1997
No Pesada: 1	Diluyente: Buffer de Fosfato de Potasio Monobásico pH 5.0
Vial: 8	Fase Móvil: Buffer pH 5.0/Acetonitrilo (960:40)
Inyección: 3	Columna: C-18
Volumen de Inyección: 10.0 ul	Longitud de Onda: PDA 230.0 nm
Tiempo de Corrida: 10.0 min	Usuario: SYSTEM
Peso: 1.00000	
Dilución: 1.00000	

Cromatograma\_Cefadroxil

Millennium v2.10

Date Printed: 11:44:41 AM, September 11, 1996



#	Soluto	TR (min)	Area (uV*sec)	Eficiencia	Coleo
1	CEFADROXIL	4.785	21411	3335	1.383

BRISTOL MYERS - SQUIBB

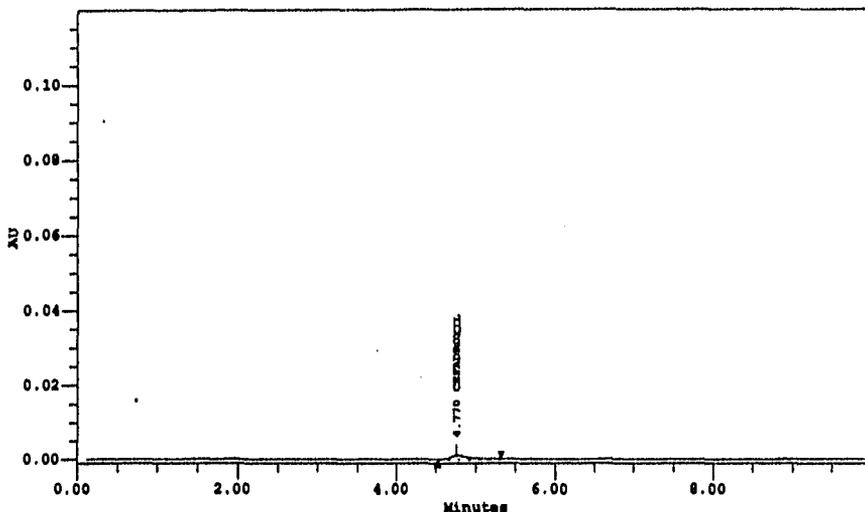
Laboratorio de Control Químico	Muestra: 0.5 PPM
Reporte de Análisis por HPLC	Tipo: Unknown
Responsable: SYSTEM	Adquirida: 09/10/96 08:28:59 PM
September 11, 1996	Procesada: 09/11/96 09:53:40 AM

INFORMACION GENERAL

Muestra: Unknown	Estandar Secundario de Cefadroxil Monohidratado
Nombre: 0.5 PPM	Lote:5322007 Potencia:920 mcg/mg
Producto: Cefadroxil monoh.	Caducidad:Junio 1997
No Pesada: 1	Diluyente:Buffer de Fosfato de Potasio Monobásico pH 5.0
Vial: 6	Fase Móvil:Buffer pH 5.0/Acetonitrilo (960:40)
Inyección: 3	Columna:C-18
Volumen de Inyección: 10.0 ul	Longitud de Onda: PDA 230.0 nm
Tiempo de Corrida: 10.0 min	Usuario: SYSTEM
Peso: 1.00000	
Dilución: 1.00000	

Cromatograma\_Cefadroxil

Millennium v2.10  
Date Printed: 11:35:16 AM, September 11, 1996



#	Soluto	TR (min)	Area (uV*sec)	Eficiencia	Coleo
1	CEFADROXIL	4.770	15663	2972	1.644

BRISTOL MYERS-SQUIBB

Laboratorio de Control Químico  
 Reporte de Análisis por HPLC  
 Responsable: SYSTEM  
 September 11, 1996

Muestra: 0.1 PPM  
 Tipo: Unknown  
 Adquirida: 09/10/96 07:44:19 PM  
 Procesada: 09/11/96 09:53:14 AM

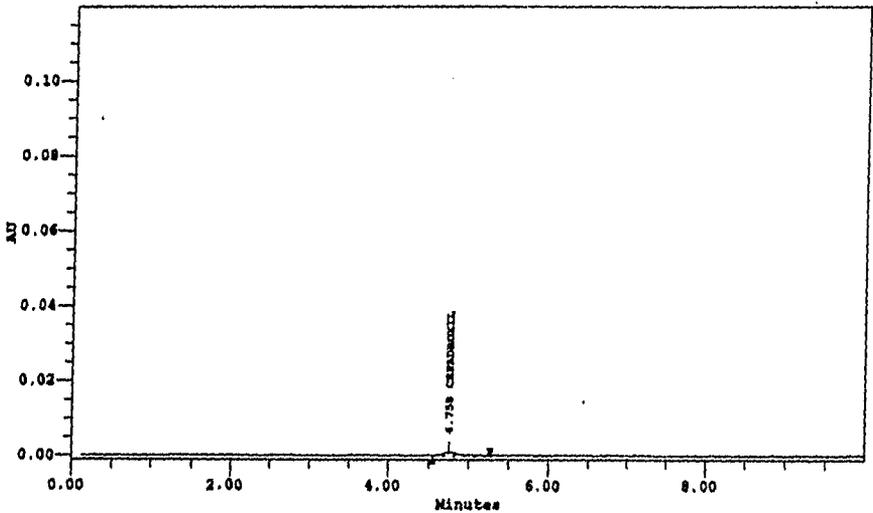
INFORMACION GENERAL

Muestra: Unknown  
 Nombre: 0.1 PPM  
 Producto: Cefadroxil monoh.  
 No Pasada: 1  
 Vial: 5  
 Inyección: 3  
 Volumen de Inyección: 10.0 ul  
 Tiempo de Corrida: 10.0 min  
 Peso: 1.00000  
 Dilución: 1.00000

Estándar Secundario de Cefadroxil Monohidratado  
 Lote: 5322007 Potencia: 920 mcg/mg  
 Caducidad: Junio 1997  
 Diluyente: Buffer de Fosfato de Potasio Monobásico pH 5.0  
 Fase Móvil: Buffer pH 5.0/Acetonitrilo (960:40)  
 Columna: C-18  
 Longitud de Onda: PDA 230.0 nm  
 Usuario: SYSTEM

Cromatograma\_Cefadroxil

Millennium v2.10  
 Date Printed: 11:24:27 AM, September 11, 1996



#	Soluto	TR (min)	Area (uV*sec)	EFiciencia	Coleo
1	CEFADROXIL	4.758	11403	1093	1.576

BRISTOL MYERS - SQUIBB

Laboratorio de Control Químico	Muestra: 0.05 PPM
Reporte de Análisis por HPLC	Tipo: Unknown
Responsable: SYSTEM	Adquirida: 09/10/96 06:46:56 PM
September 11, 1996	Procesada: 09/11/96 09:52:40 AM

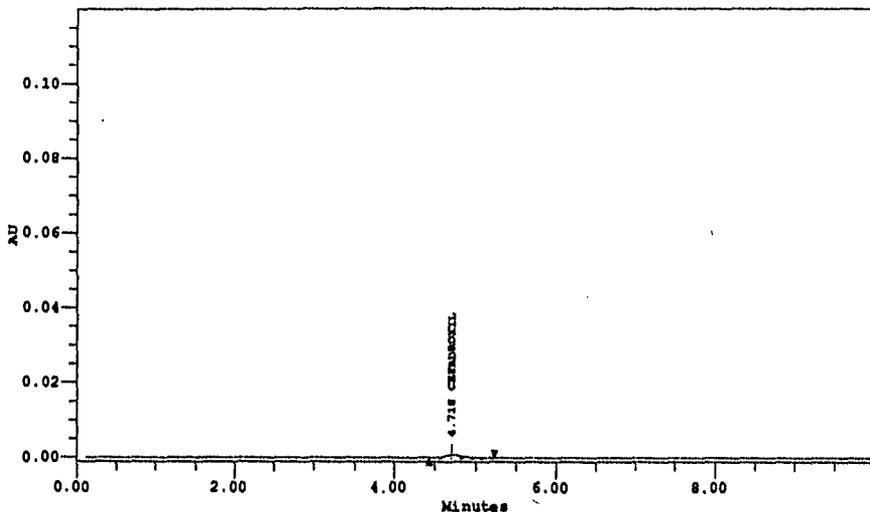
INFORMACION GENERAL

Muestra: Unknown	Estandar Secundario de Cefadroxil Monohidratado
Nombre: 0.05 PPM	Lote: 5322007 Potencia: 920 mcg/mg
Producto: Cefadroxil monoh.	Caducidad: Junio 1997
No Pesada: 1	Diluyente: Buffer de Fosfato de Potasio Monobasico pH 5.0
Vial: 4	Fase Movil: Buffer pH 5.0/Acetonitrilo (960:40)
Inyección: 2	Columna: C-18
Volumen de Inyección: 10.0 ul	Longitud de Onda: PDA 230.0 nm
Tiempo de Corrida: 10.0 min	Usuario: SYSTEM
Peso: 1.00000	
Dilución: 1.00000	

Cromatograma\_Cefadroxil

Millennium v2.10

Date Printed: 11:15:11 AM, September 11, 1996



#	Soluto	TR (min)	Area (uV*sec)	Eficiencia	Coleo
1	CEFADROXIL	4.718	11905	2780	1.256

BRISTOL MYERS - SQUIBB

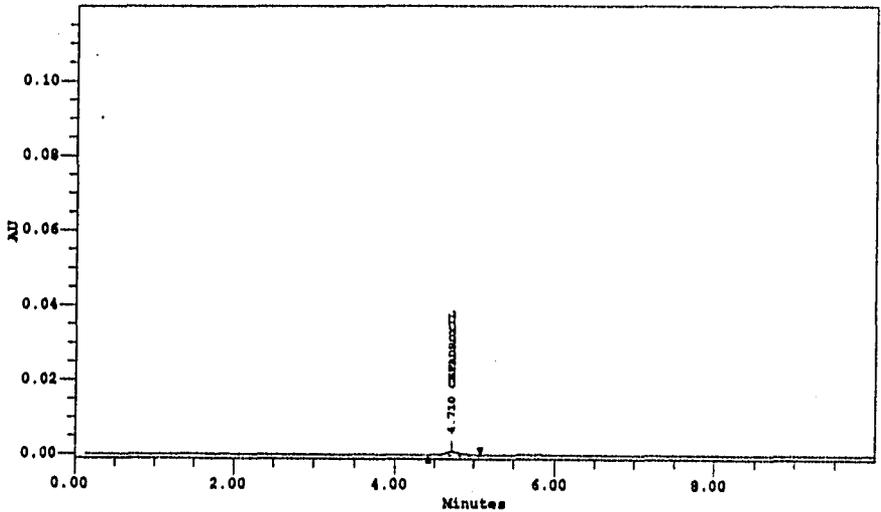
Laboratorio de Control Químico	Muestra: 0.025 PPM
Reporte de Análisis por HPLC	Tipo: Unknown
Responsable: SYSTEM	Adquirida: 09/11/96 06:26:42 PM
September 11, 1996	Procesada: 09/11/96 09:52:14 AM

I N F O R M A C I O N   G E N E R A L

Muestra: Unknown	Estándar Secundario de Cefadroxil Monohidratado
Nombre: 0.025 PPM	Lote: 5322007 Potencia: 320 mcg/mg
Producto: Cefadroxil monoh.	Caducidad: Junio 1997
No Pesada: 1	Diluyente: Buffer de Fosfato de Potasio Monobásico pH 5.0
Vial: 3	Fase Móvil: Buffer pH 5.0/Acetonitrilo (960:40)
Inyección: 4	Columna: C-18
Volumen de Inyección: 10.0 ul	Longitud de Onda: PDA 230.0 nm
Tiempo de Corrida: 10.0 min	Usuario: SYSTEM
Peso: 1.00000	
Dilución: 1.00000	

Cromatograma\_Cefadroxil

Millennium v2.10  
Date Printed: 11:18:08 AM, September 11, 1996

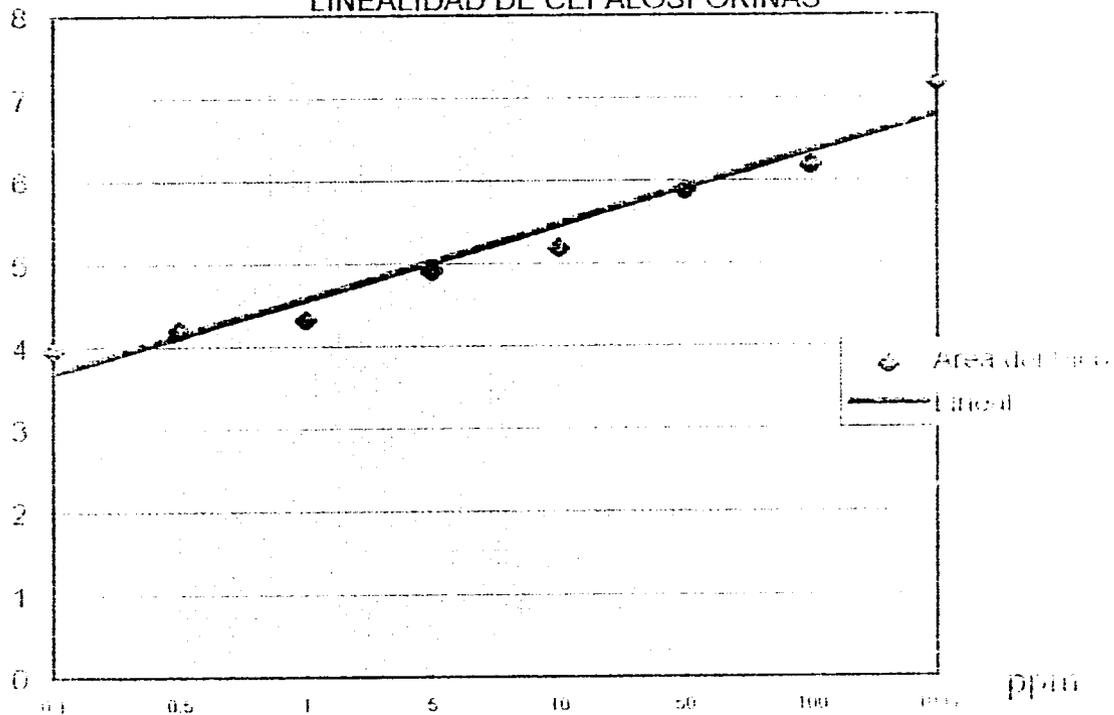


#	Soluto	TR (min)	Area (uV*sec)	Eficiencia	Coefeo
1	CEFADROXIL	4.710	11544	3061	1.169

Rango de Linearidad	Límite de Cuantificación	Límite de Detección
1000ppm - 0.05ppm	0.1 ppm	0.05ppm

Tabla No. 8 Resultados de Linearidad y Sensibilidad del método analítico para cefalosporinas

### LINEALIDAD DE CEFALOSPORINAS



#### 4. Validación del método analítico para determinar CIP-100.

El CIP-100 es un detergente fuertemente alcalino, fabricado por los Laboratorios Calgon Vestal, propuesto para la limpieza de los equipos utilizados en la fabricación de productos farmacéuticos. El CIP-100 es una mezcla de fosfato libre con hidróxido de potasio, quelatantes y surfactantes como ingredientes activos del detergente.

##### Especificidad.

Es la habilidad de un método analítico para obtener una respuesta debida únicamente a la sustancia de interés y no a otros componentes de la muestra.

El método analítico seleccionado se obtiene de Bristol-Myers Squibb New Brunswick, New Jersey en USA.

##### Reproducibilidad.

Es la precisión de un método analítico expresada como la concordancia entre determinaciones independientes realizadas bajo condiciones diferentes (diferentes analistas, en diferentes días, en el mismo y/o diferentes laboratorios, etc.)

El procedimiento describe que para obtener reproducibilidad se deben preparar cinco muestras de una concentración de 10ppm y titular con HCL 0.01N.

Preparación de la muestra a partir de una solución estándar.

- a) Pesar aproximadamente 29.50 mg de CIP-100 concentrado y transferir a 1 litro.
- b) Disolver y aforar con agua deionizada. Mezclar bien.
- c) Diluir 10 ml de la solución en 100 ml. Solución correspondiente a 100ppm.
- d) Diluir 10 ml de la solución de 100ppm en 100ml. Solución correspondiente a 10ppm.

Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

Muestra 10 ppm	ml gastados de HCL 0.01N
1	1.50
2	1.52
3	1.50
4	1.50
5	1.52

<b>X5</b>	<b>1.51</b>
<b>DS</b>	<b>0.011</b>
<b>DER</b>	<b>0.73 %</b>

Tabla No. 9. Reproducibilidad del método analítico para CIP-100

#### Linealidad

La linealidad de un sistema o método analítico es su habilidad para asegurar que los resultados analíticos, los cuales pueden ser obtenidos directamente ó por medio de una transformación matemática bien definida, son proporcionales a la concentración de la sustancia.

Exactitud del método se determina entre el rango de 0mcg /ml a 100mcg de CIP-100.

Metodología es la siguiente:

Preparar una solución estandar.

- a) Pesar aproximadamente 2950 mg de CIP-100 concentrado y transferir a 1 litro.
- b) Disolver y aforar con agua deionizada. Mezclar bien.

Preparar de las muestras.

#### Diluciones

A partir de la solución estandar preparar soluciones que contengan concentraciones de: 10ppm, 8ppm, 6ppm, 4ppm, 2ppm, 1ppm y 0ppm. Aforar a 50 ml

Determinar pH a cada muestra. Límite máximo pH = 3.7

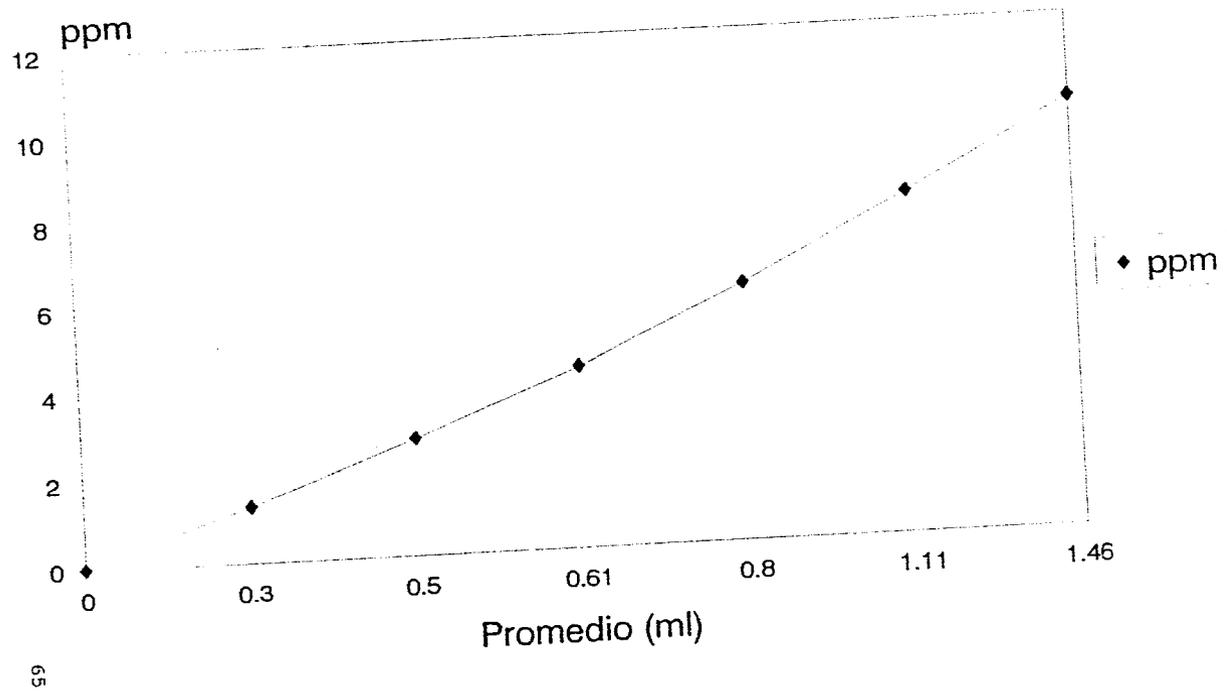
Titular las muestras con HCL 0.01N.

ppm	Muestra	ml gastados de HCL 0.01N	promedio ml	pH	Volumen ml.
10	1	1.45	1.46	3.51	50
	2	1.45		3.55	50
	3	1.48		3.52	50
8	1	1.12	1.11	3.64	50
	2	1.12		3.70	50
	3	1.10		3.68	50
6	1	0.80	0.8	3.62	50
	2	0.80		3.65	50
	3	0.80		3.63	50
4	1	0.62	0.61	3.30	50
	2	0.60		3.27	50
	3	0.60		3.32	50
2	1	0.50	0.50	3.36	50
	2	0.50		3.38	50
	3	0.50		3.38	50
1	1	0.30	0.3	3.36	50
	2	0.30		3.36	50
	3	0.30		3.37	50

Tabla No. 10. Linealidad del método analítico para CIP-100.

# LINEALIDAD

## CIP-100



## % Recobro

### Metodología:

1. Preparar tres muestras que contengan 10mg de CIP-100
2. En una superficie de acero inoxidable delimitar el área que se utilizara para el %recobro.
3. Colocar las muestras en una superficie de acero inoxidable, esparciendo los mililitros en la mayor superficie posible de acuerdo con el volumen de la muestra.
4. Muestrear las áreas con hisopos y determinar el %recobro.

Muestra	Concentración mg	% recobro
1	10	98
2	10	98
3	10	96

Tabla No. 11. %Recobro de CIP-100.

5. Validación de los métodos de muestreo y su correspondiente aplicación en un caso práctico.

Una vez validados los métodos analíticos para determinación de cefalosporinas y CIP-100, es necesario ahora validar los métodos de muestro. Los métodos de muestreo empleados para la validación de limpieza son: agua de enjuague e hisopos

## 6. Determinación de CIP-100 por agua de enjuague

La metodología es la siguiente:

### Material:

- Agua purificada.
- Frascos para muestras
- Alcohol etílico
- Solución Verde-bromocresol.
- HCl 0.1N.
- HCl 0.01N (titulante).
- Bureta de 10 ml.

### Preparación de reactivos:

Solución Verde-bromocresol. Disolver 50 mg de verde bromocresol en 10 ml. de alcohol etílico. Filtrar si es necesario.

HCl 0.1N. 10 ml de HCl concentrado y aforar a 100 ml.

HCl 0.01N. 10 ml de solución 0.1N HCL y aforar a 100 ml.

### Procedimiento:

- a) Tomar muestras por triplicado del agua de enjuague antes de ser aplicada al equipo.
- b) Antes de concluir el enjuague final del equipo muestrear por triplicado.
- c) Analizar las muestras del agua de enjuague inicial y final por titulación.

- d) Titular las muestras con HCl 0.01N utilizando 1ml de bromocresol como indicador. Cambio de color azul a amarillo.

Cálculos:

$$\text{mg CIP-100/Lt.} = (0.01\text{N HCl})(\text{ml titulante})(56.11\text{mg/mmol})(1000\text{ml}/100\text{ml})$$

- a) *Límite para agua de enjuague inicial. 269.33mg/lt de CIP-100.*

(Dato calculado por titulación directa de CIP-100 con HCL 2N)

- b) *Límite. 10mcg/ml para el agua de enjuague final.*

Resultados del equipo 1:

Muestras del equipo No. 1	Agua de enjuague inicial ml	ML gastados de HCL 0.01N	pH inicial	pH final	mg CIP-100/lt
1	50	43.5	12.62	3.58	244.08
2	50	43.4	12.63	3.58	243.52
3	50	43.5	12.60	3.56	244.08

Tabla No. 12. Resultados obtenidos de la titulación del agua de enjuague inicial del equipo 1.

Muestras del equipo No. 1	Agua de enjuague final ml	ML gastados de HCL 0.01N	mg CIP-100/lt
1	50	*	-
2	50	*	-
3	50	*	-

Tabla No. 13. Resultados de la titulación del agua final de lavado del equipo 1

Resultados del equipo 2:

Muestras del equipo No. 2	Agua de enjuague inicial ml	ML gastados de HCL 0.01N	pH inicial	pH final	mg CIP. 100/lt
1	50	43.5	12.62	3.56	244.08
2	50	43.5	12.62	3.58	244.08
3	50	43.3	12.63	3.53	242.96

Tabla No. 14. Resultados obtenidos de la titulación del agua de enjuague inicial del equipo 2.

Muestras del equipo No. 2	Agua de enjuague final ml	ml gastados de HCL 0.01N	mg CIP-100/lt
1	50	*	-
2	50	*	-
3	50	*	-

Tabla No. 15. Resultados de titulación del agua final de lavado del equipo 2.

Resultados del equipo 3:

Muestras del equipo No. 3	Agua de enjuague inicial ml	ml gastados de HCL 0.01N	pH inicial	pH final	mg CIP.100/lt
1	50	43.3	12.63	3.55	242.96
2	50	43.3	12.63	3.52	242.96
3	50	43.5	12.61	3.53	244.08

Tabla No. 16. Resultados obtenidos de la titulación del agua de enjuague inicial del equipo 3.

Muestras del equipo No. 3	Agua de enjuague final ml	ml gastados de HCL 0.01N	mg CIP-100/lt
1	50	*	-
2	50	*	-
3	50	*	-

Tabla No. 17. Resultados de la titulación del agua final de lavado del equipo 3.

- Si al adicionar el indicador de verde bromocresol en las muestras de agua de enjuague final el color vira a amarillo, esto es indicativo de que la titulación no es necesaria. Pero si hay cambio de color a azul la titulación deberá realizarse.

## 7. Determinación de CIP-100 por hisopos

### Metodología:

- 1) Una vez obtenidas las muestras se sacuden los hisopos por un tiempo de 5 minutos dentro del tubo de ensayo que les contenga.
- 2) Remover la torunda del hisopo y agregar 5ml. de agua deionizada a través de la torunda.
- 3) Exprimir la torunda contra la pared del tubo de ensayo.
- 4) Adicionar 1ml de verde bromocresol como indicador. La solución gira a un color azul brillante.

### Titulación

- 5) Titular directamente sobre el frasco de la muestra con una solución de HCL 0.01N hasta cambio de color (cambio de azul a amarillo). Asegurarse de que no queden residuos del color verde

### Cálculos:

$$\text{mcg/ml CIP-100} = (0.01\text{N HCL})(\text{ml titulante})(56.11 \text{ mg/mmol})(1000\text{ml}/100\text{ml})$$

*Límite. 10mcg/ml.*

*Recomendaciones sobre el muestreo con hisopos:*

- 1) Sumergir el hisopo en 20 ml de agua deionizada.
- 2) Sacudir el exceso de agua y muestrear el área seleccionada.
- 3) Inicialmente muestrear verticalmente el área con una de las caras del hisopo.
- 4) Muestrar con la otra cara del hisopo la misma área seleccionada pero ahora de manera horizontal.
- 5) Realizar esta prueba dos veces.
- 6) Colocar el hisopo en su recipiente y cubrirlo.

Resultados del equipo 1:

Muestra de hisopo Equipo 1	ml gastados de HCL 0.01N	mcg/ml de CIP-100
1	0.2	> 0.2
2	0.1	> 0.2
3	0.1	> 0.2

Tabla No. 18. Resultados de titulación para CIP-100 del equipo 1.

Resultados del equipo 2:

Muestra de hisopo Equipo 2	ml gastados de HCL 0.01N	mcg/ml de CIP-100
1	0.0	> 0.2
2	0.1	> 0.2
3	0.1	> 0.2

Tabla No. 19. Resultados de titulación para CIP-100 del equipo 2.

>0.2. Indicativo de que existen trazas de CIP-100 pero por debajo de 0.2mcg/ml (El dato 0.2 mcg/ml corresponden al valor obtenido de la titulación de CIP-100 con HCL 0.01N para determinación de la linealidad del método.)

8 Agua de enjuague para determinar Cefalosporinas.

Las muestras obtenidas por agua de enjuague del equipo se someten al análisis por HPLC. Los resultados fueron los siguientes:

Nombre muestra	Inyección	Area del pico	Detectable	Cuantificable
Equipo 1				
Muesfin	1	-	Negativo	Negativo
Muesfin2	1	-	Negativo	Negativo
Muesfin3	1	-	Negativo	Negativo

Tabla No. 20. Resultados de HPLC para cefalosporinas por agua de enjuague del equipo 1.

\* Índice de los cromatogramas anexados

- I. Resultados. MUESFIN.
- II. Resultados. MUESFIN2.
- III. Resultados. MUESFIN3.

NAME CHAN LEV REF TYPE DIRECTORY  
 COLLECTION DATA MUESFINC A 1 1 Orig C:\BULO DEFADADA  
 METHOD DEFADADA C:\BULO\BULO.MTH

TIME DATE  
 INJECTION 07:10:54 29 May 1996  
 ANALYSIS 07:17:16 29 May 1996  
 REPORT 07:17:14 29 May 1996

SAMPLE TABLE DEFADADA C:\BULO\SAMPLET  
 SYSTEM 11 SYSTEM:

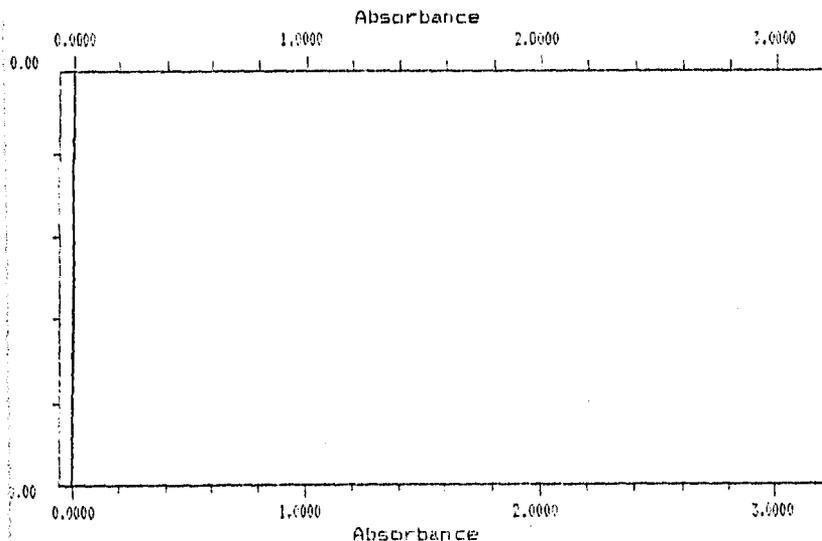
Analyst YESICA CRUZ  
 Comments ESTANDAR SECUNDARIO DE DEFADADA MONOHIDRATADO  
 LOTE: F501-GENEPE POTENCIA: 527.25 MG/MG CALIDAD: MARG 1996  
 COLUMNA C18  
 DILUENTE: BUFFER NE FOSTATO DE POTASIO MONOHABICO PH 5.6  
 FASE MOVIL: BUFFER PH 5.0 ACETONITRIL 196:40

Type	Sample Name	Sample Amount	Int Std Amount	Scale Factor	Nr. Inj	Vial Nr.	Inject Vol. $\mu$ l
Urk	MUESFINC	100.000		907.250	1 / 1	3	20 (from File)

Injection 1 of 1 Status Parameters Elapsed Time: 0.00  
 Flow 1.500:1.500:0.000 % 100.0:100.0:0.000 %Absorb,PU -1.0019  
 Inject Vol 20 Solvent B 1 RI:Wavelength 230  
 IS Status Running Pressure 1.912 Loop ON

NUMERO DE PICO	TIEMPO DE RETENCION	NOMBRE DEL COMPONENTE	CONCENTRACION MG/G	AREA DEL PICO	FACTOR DE RESPUESTA
*****	*****	*****	*****	*****	*****
*****	*****	*****	*****	*****	*****

Average Efficiency: 0



NAME: JOHN LEV BEY TYPE: DIRECTOR  
 COLLECTION DATA: 10/10/80  
 METHOD: 10/10/80

TIME: 11:00  
 INJECTION: 10/10/80  
 ANALYSIS: 10/10/80  
 REPORT: 10/10/80

SAMPLE TABLE: 10/10/80  
 SYSTEM: 10/10/80

ANALYST: JLB  
 COMMENTS: 10/10/80  
 10/10/80  
 10/10/80  
 10/10/80  
 10/10/80

Sample Name	Sample Weight	Int. Std. Weight	Peak Area	Area	Int. Std. Area	Int. Std. Weight
10/10/80	10/10/80	10/10/80	10/10/80	10/10/80	10/10/80	10/10/80

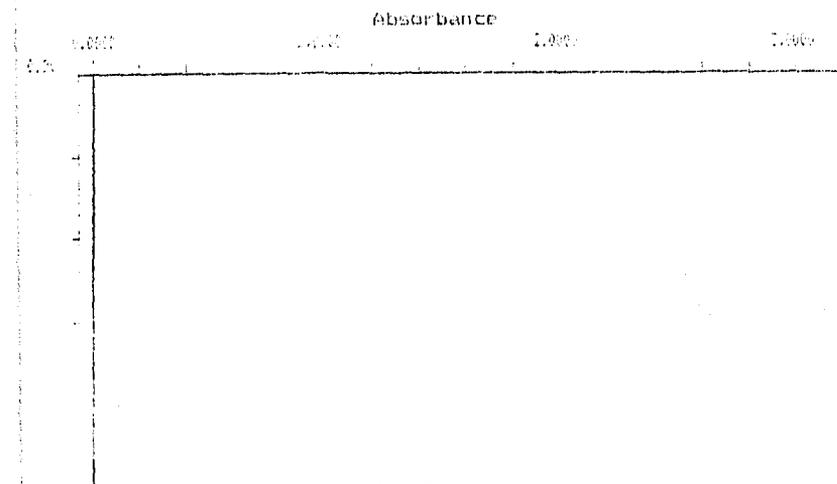
Injection 1 of 1  
 Run 1.000 to 1.000  
 Inlet 101.00  
 45 Status Running

Stage Parameters  
 25.000 to 25.000  
 Solvent 1.0  
 Pressure 1.000

Detector Parameters  
 10.000 to 10.000  
 Response 1.0  
 Temp 0.0

NAME	TIME OF RETENTION	NUMBER OF COMPONENTS	CONCENTRATION %	AREA DEL. %	FACTOR OF REQUEST
10/10/80	10/10/80	10/10/80	10/10/80	10/10/80	10/10/80

Overall Statistics:



### 9. Determinación de Cefalosporinas por hisopos.

Las muestras obtenidas se someten a un análisis por HPLC y los resultados fueron los siguientes:

<b>Muestra Equipo 2</b>	<b>Inyección</b>	<b>Area del pico</b>	<b>Detectable</b>	<b>Cuantificable</b>
HISP-1	1	-	Negativo	Negativo
HISP-2	1	-	Negativo	Negativo
HISP-3	1	-	Negativo	Negativo

Tabla No. 21. Resultados de HPLC para cefalosporinas por hisopos del equipo 2.

\*Índice de los cromatogramas anexados.

I. Resultados HISPEQ1.

II. Resultados HISP-2.

III. Resultados HISPEQ3.

COLLECTION DATA: NOME: HSF-2 CHAN: 1 LEV: 1 REF: 1 TYPE: 1 DIRECTOR: J. S. GARCIA  
 METHOD: DEF-100

INJECTION TIME: 08:00:00 DATE: 24 JUN 1998  
 ANALYST: J. S. GARCIA  
 REPORT: 08:00:00 24 JUN 1998

SAMPLE TABLE: DEF-100 C:\GOLD\SAMPLES  
 SYSTEM 1: SYSTEM

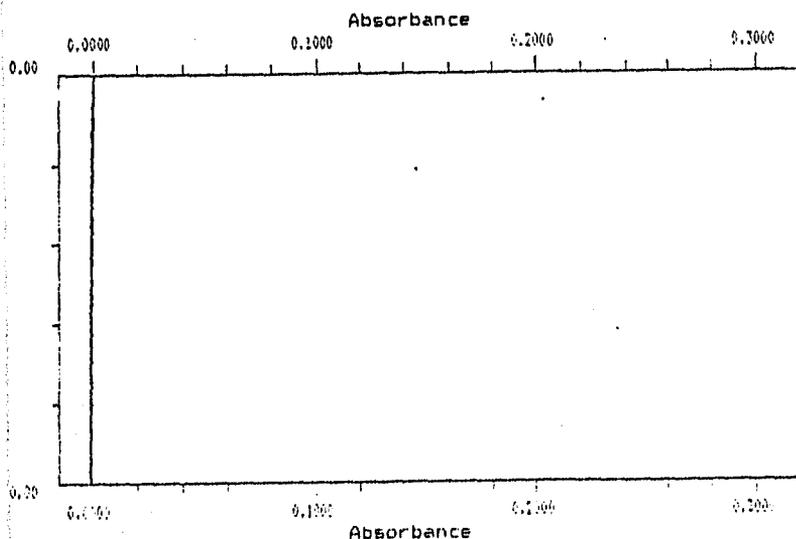
Analyst: J. S. GARCIA  
 Comments: ESTANDAR PMS DE DEFADROKIL MONOCLORADO  
 LOTE: 70501, POTENCIA: 901MG/ML, CADUCIDAD: OCTUBRE 1998  
 COLUMNA: C18  
 SOLVENTE: AGUA DEIONIZADA  
 FASE MOVIL: AGUA DEIONIZADA

Time	Sample Name	Sample Amount	Int Std Amount	Scale Factor	Nr. Inj	Vial Nr.	Inject Vol. $\mu$ l
0.00	HSF-2	50.0000		500.000	1	5	20

SE Status: Running Status Parameters: Elapsed Time: 3.00  
 Current Vial: 5 NP: 100.0-100.0:0.00  
 Flow: 1.500-1.500:0.00 Pressure: 1.798 Load DN  
 Solvent F: 1 Absorbance: 0.0000 Wavelength: 220

NUMERO DE PICO	TIEMPO DE RETENCION	NOMBRE DEL COMPONENTE	AREA DEL PICO	FACTOR DE RESPUESTA
*****	*****	*****	*****	*****
*****	*****	*****	*****	*****

Average Efficiency: 0



COLLECTION DATA NAME CHAN LEV REP TYPE DIRECTORY  
 METHOD DEFAPAD: P 1 2 0000 D:\BIO\DEFAPAD  
 D:\BIO\SYSTEM-

INJECTION TIME DATE  
 ANALYSIS 02:44:04 24 JUN 1998  
 REPORT 02:44:04 24 JUN 1998

SAMPLE TABLE DEFAP D:\BIO\SYSTEM\BIO  
 SYSTEM 1: SYSTEM

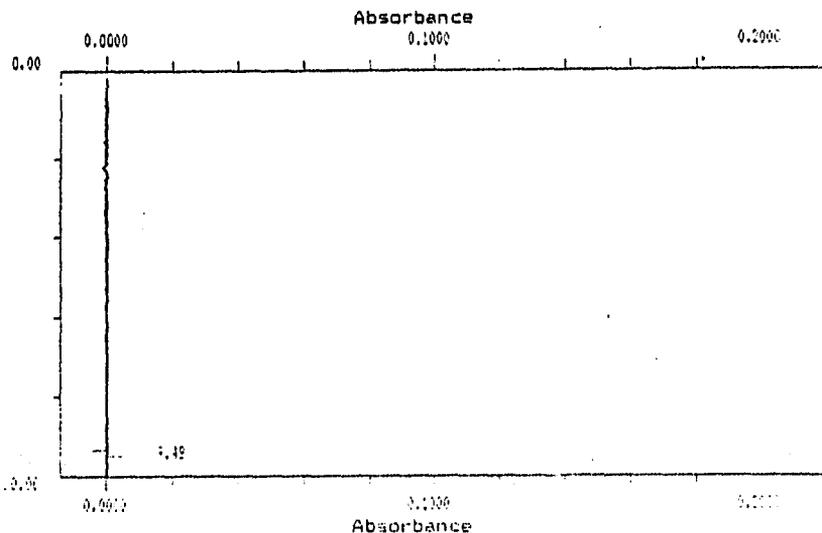
Analyst MICRIZ  
 Comments ESTACION BAS DE DEFAPAD/CIL MONOMONITOREADO  
 LOTE: 70560, POTENCIAL: 93MCS/MS CADUCIDAD: OCTUBRE 1998  
 COLUMNA C18  
 DILUENTE: AGUA DEIONIZADA  
 FASE MOVIL: AGUA DEIONIZADA

Type	Sample Name	Sample Amount	Int Std Amount	Scale Factor	Nr. Inj	Vial Nr.	Inject Vol ul	
UNK	MISFEDI			931.000	2 / 2	92	20	(from Table)

AS Status Running Status Parameters Elapsed time: 0.00  
 Current Vial 92 10 100.0/100.0/0.000 AsAbsorb,AL .0000  
 Na Inth Calib DONE Vial Number 92 AtWavInth,na 230  
 Flow 1.500/1.500/0.00 Pressure F 1.976 Leap ON

NUMERO DE PICO	TIEMPO DE RETENCION	NOMBRE DEL COMPONENTE	AREA DEL PICO	FACTOR DE RESPUESTA
*****	*****	*****	*****	*****
*****	*****	*****	*****	*****

Average Efficiency: 67714



COLLECTION DATA NAME CHAN LEN REF TYPE DIRECTORY  
 METHOD DEF-1000 00 0000 000000

INJECTION TIME DATE  
 ANALYSIS 000000 05 JUN 1968  
 REPORT 000000 05 JUN 1968

SAMPLE TABLE DEF01 000000 000000  
 SYSTEM IS SYSTEM

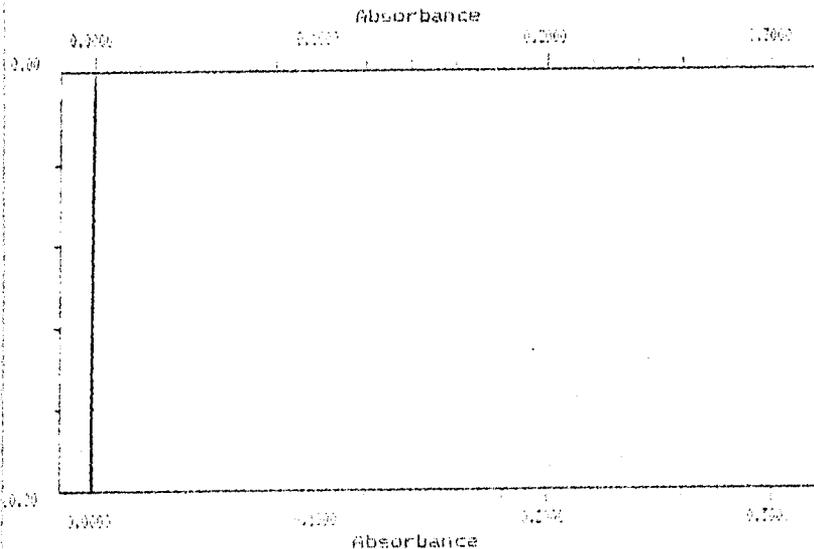
Analyst V. D. J.  
 Comments 287-NOV 1968 DEPENDENT, NO. 1000-100  
 ORDER 1000, 100000-100000, 1000000-1000000  
 COLUMN - 100  
 SOLVENTS - 1000-100000  
 TARE WEIGHT - 1000-100000

Type	Sample Name	Sample Weight	Int. Std. Area	Area Factor	Int. Vial	Int. Vial	Inject
Un-	MSF-2	50.0000	50.0000	1.00	5	20	Injection

8 Status Running Status Parameters Elapsed Time: 0.00  
 Current Vial 5 NB 100.0-100.00000  
 Low 1.000-1.0000000 Pressure 1.778 Lamp ON  
 Solvent 5 1 Absorbance 0.0000000 No. Inj. Caus. DONE

NUMERO	TIEMPO DE RETENCION	NOMBRE DEL COMPONENTE	AREA DEL PICO	FACTOR DE RESPUESTA
*****	*****	*****	*****	*****
*****	*****	*****	*****	*****

Average Efficiency 0





## 10. Determinación del "Peor Caso"

Cualquier tipo de Cefalosporina administrada por cualquier vía ofrece el peligro de desencadenar reacciones alérgicas.

Estas reacciones pueden presentarse tanto en personas que ya han recibido medicación previa de cualquier tipo de Cefalosporina y por cualquier vía, así como en los pacientes que nunca han recibido esta clase de medicamentos.

La sensibilidad de cada persona al medicamento es variable. Cuando las reacciones se presentan, pueden consistir en: urticaria, prurito (comezón), asma, inflamación de las manos, labios, párpados y articulaciones, fiebre y estado de choque anafiláctico, pudiendo producir reacciones de diversa magnitud que van desde las leves hasta las graves.

Por la sensibilidad que puede presentar cada persona es importante identificar cuál de los productos A, B o C es aquel que represente el "Peor Caso". Para determinar cual de los tres productos está considerado como el "peor caso" se debe seguir la metodología descrita en el Capítulo IV en su sección 3.

Para la determinación del peor caso de productos subsecuentes se deriva por su tamaño de lote, por presentación unitaria del producto farmacéutico terminado y por la dosis ingerida diariamente.

## 11. Determinación del Factor de Riesgo

El tamaño de lote, la presentación unitaria y la dosis total ingerida al día son los parámetros a considerar para determinar el factor de Riesgo y en base a este poder determinar cual de los tres productos subsecuentes es el peor caso

$$FR = \frac{1}{TmL} (pPF)(DTot)$$

donde:

FR = Factor de Riesgo

TmL = Tamaño de lote. kg

pPF = Presentación farmacéutica unitaria del producto terminado. mg/fco

Dtot = Dosis total diaria. ml

Calculos:

### Producto A

Presentación farmacéutica unitria de 250 mg/5ml

$$FR = \frac{1}{TmL} (pPF)(DTot)$$

$$FR = \frac{1}{272Kg} (5000mg/fco)(fco/100ml)(40ml) = 0.0000073$$

### Producto B

Presentación farmacéutica unitaria de 125 y 250 mg/5ml.

1) 125 mg/5ml

$$FR = \frac{1}{TmL} (pPF)(DTot)$$

$$FR = \frac{1}{250Kg} (2500mg/fco)(fco/100ml)(20ml) = 0.000005$$

2) 250 mg/5ml

$$FR = \frac{1}{TmL} (pPF)(DTot)$$

$$FR = \frac{1}{100Kg} (5000mg/fco)(fco/100ml)(10ml) = 0.000002$$

### Producto C

Presentación farmacéutica unitaria 250 mg/5ml.

$$FR = \frac{1}{TmL} (pPF)(DTot)$$

$$FR = \frac{1}{250Kg} (5000mg/fco)(fco/100ml)(40ml) = 0.000008$$

Producto	Presentación unitaria farmacéutica (mg/5ml)	Factor de Riesgo (FR)
A	250	0.0000073
B	125	0.0000005
	250	0.0000002
C	250	0.0000008

Tabla No. 22. Resultados del cálculo del Factor de Riesgo de los productos subsecuentes.

Por lo tanto:

Producto "peor caso"	Presentación unitaria farmacéutica (mg/5ml)	Factor de Riesgo (FR)
Producto C	250	0.000008

Tabla No. 23. Producto "peor caso".

El producto C, determinado como el peor caso, es aquel que por su tamaño de lote de 250 kg, por su presentación farmacéutica unitaria de 5000 mg/fco, por la dosis total de 40 ml correspondiente a 2g al día está considerado como el producto que tiene el factor de riesgo más alto y que por tanto será aquel que durante el proceso de fabricación de productos subsecuentes más fácilmente será contaminado por los demás.

## 12. Calculo de LIREA para Agua de Enjuague

De acuerdo con la formula descrita en el Capitulo IV se determinan los valores de LIREA para cada uno de los productos A, B y C, de acuerdo con los dos métodos de muestreo aplicados.

a) Formula:

$$\text{LIREA} = \frac{(\text{LIDEX}) (\text{Tml peor caso})}{(\text{Volt enj}) (\text{pPF peor caso}) (\text{Dtot peor caso}) (\text{No. eq peor caso})}$$

donde:

LIDEX = mg/suj/día

Tml pero caso = Tamaño de lote del producto peor caso. Kg

Volt enj = Volumen total de agua de enjuague. Lt/eq

pPF peor caso = Presentación unitaria del producto peor caso. mg/fco

Dtot peor caso = Dosis total ingerida al día del producto peor caso. ml/suj/día

No eq peor caso = No equipos involucrados en el proceso del producto peor caso. eq

b) Analisis Dimensional:

$$\text{LIREA} = \frac{(\text{mg/suj/día}) (\text{Kg})}{(\text{Lt/eq}) (\text{mg/fco}) (\text{fco/ml}) (\text{ml}) (\text{eq})}$$

$$\text{LIREA} = \frac{(\text{mg}) (\text{Kg}) (1000\text{g}/1\text{kg}) (1000\text{mg}/1\text{g})}{(\text{Lt} (1000\text{ml}/1\text{lt})) (\text{mg})}$$

$$\text{LIREA} = \frac{(\text{mg}) (1.000)}{\text{ml}}$$

$$\text{LIREA} = \frac{\text{mg}}{\text{ml de agua de enjuague}}$$

Producto A

1) 250 mg/5ml

$$\text{LIREA} = \frac{(10 \text{ mg/suj/dia}) (250 \text{ kg}) (1000)}{(1200 \text{ lt}) (5000 \text{ mg/fco})(\text{fco}/100\text{ml}) (40\text{ml}) (4\text{eq})}$$

LIREA = 0.2604 mg/ml de agua de enjuague

Producto B

1) 125 mg/5ml

$$\text{LIREA} = \frac{(5 \text{ mg/suj/dia}) (250 \text{ kg}) (1000)}{(1200 \text{ lt}) (5000 \text{ mg/fco})(\text{fco}/100\text{ml}) (40\text{ml}) (4\text{eq})}$$

LIREA = 0.1302 mg/ml de agua de enjuague

2) 250 mg/5ml

$$\text{LIREA} = \frac{(5 \text{ mg/suj/dia}) (250 \text{ kg}) (1000)}{(1200 \text{ lt}) (5000 \text{ mg/fco})(\text{fco}/100\text{ml}) (40\text{ml}) (4\text{eq})}$$

LIREA = 0.1302 mg/ml de agua de enjuague

Producto C

1) 250 mg/5ml

$$\text{LIREA} = \frac{(10 \text{ mg/suj/día}) (250 \text{ kg}) (1000)}{(1200 \text{ lt}) (5000 \text{ mg/fco}) (\text{fco}/100\text{ml}) (40\text{ml}) (4\text{eq})}$$

$$\text{LIREA} = 0.2604 \text{ mg/ml de agua de enjuague}$$

13. Cálculo de LIREA para Hisopos

a) Fórmula:

$$\text{LIREA} = \frac{(\text{LIDEX}) (\text{Tml peor caso})}{(\text{AreaT}) (\text{pPF peor caso}) (\text{Dtot peor caso}) (\text{No. eq peor caso})}$$

donde:

LIDEX = mg/suj/día

Tml peor caso = Tamaño de lote del producto peor caso. Kg

AreaT = Area total del equipo. cm<sup>2</sup>/eq

pPF peor caso = Presentación unitaria del producto peor caso. mg/fco

Dtot peor caso = Dosis total ingerida al día del producto peor caso. ml/suj/día

No. eq. peor caso = No equipos involucrados en el proceso del producto peor caso. eq

b) Análisis Dimensional:

$$\text{LIREA} = \frac{(\text{mg/suj/día}) (\text{Kg})}{(\text{cm}^2/\text{eq}) (\text{mg/fco})(\text{fco/ml})(\text{ml/suj/día})(\text{eq})}$$

$$\text{LIREA} = \frac{(\text{mg}) (\text{Kg}) (1000\text{g}/1 \text{kg}) (1000\text{mg}/1 \text{g})}{(\text{cm}^2) (\text{mg})}$$

$$\text{LIREA} = \frac{(\text{mg}) (1.000.000)}{\text{cm}^2}$$

$$\text{LIREA} = \frac{\text{mg}}{\text{cm}^2 \text{ muestreado con hisopos}}$$

Producto A

1) 250 mg/5ml

$$\text{LIREA} = \frac{(10 \text{ mg/suj/día}) (250 \text{ kg}) (1000.000)}{(53.000 \text{ cm}^2/\text{eq}) (5000 \text{ mg/fco})(\text{fco}/100\text{ml}) (40\text{ml}) (4\text{eq})}$$

$$\text{LIREA} = 5.896 \text{ mg/cm}^2 \text{ muestreado con hisopo}$$

Producto B

1) 125 mg/5ml

$$\text{LIREA} = \frac{(5 \text{ mg/suj/día}) (250 \text{ kg}) (1000.000)}{(53.000\text{cm}^2/\text{eq}) (5000 \text{ mg/fco})(\text{fco}/100\text{ml}) (40\text{ml}) (4\text{eq})}$$

$$\text{LIREA} = 2.9481 \text{ mg/cm}^2 \text{ muestreado con hisopo}$$

2) 250 mg/5ml

$$\text{LIREA} = \frac{(5 \text{ mg/suj/día}) (250 \text{ kg}) (1000.000)}{(53.000\text{cm}^2/\text{eq}) (5000 \text{ mg/fco})(\text{fco}/100\text{ml}) (40\text{ml}) (4)}$$

$$\text{LIREA} = 2.9481 \text{ mg/cm}^2 \text{ muestreado con hisopo}$$

## Producto C

1) 250 mg/5ml

$$\text{LIREA} = \frac{(10 \text{ mg/suj/día}) (250 \text{ kg}) (1000.000)}{(53.000 \text{ cm}^2) (5000 \text{ mg/fco}) (\text{fco}/100 \text{ ml}) (40 \text{ ml}) (4 \text{ eq})}$$

$$\text{LIREA} = 5.8962 \text{ mg/cm}^2 \text{ muestreado con hisopo}$$

### 14. Información reciente.

La validación de limpieza continúa bajo estudios que permiten obtener información contundente día con día, esto permite actualizar la Información que se tiene de la validación y a continuación se mencionan los siguientes puntos:

1. En la validación de los "equipos de uso dedicado", éstos son sometidos al proceso de limpieza después del proceso de manufactura por dos razones: asegurar la limpieza apropiada del equipo y la segunda razón es por la sanitización, sin embargo se ha logrado disminuir la frecuencia de limpieza y sanitización, este criterio debe incluir lo siguiente:
  - a) Deben conocerse todas las especificaciones del producto.
  - b) No debe observarse obstrucción en las bombas, filtros, etc.
  - c) No ~~debe observarse~~ un aumento de los residuos provenientes del producto anterior.
  - d) El detergente y el sanitizante deben ser removidos con efectividad.
  
2. Criterio de aceptación para residuos permisibles.  
Cuando se trata de "equipos de uso no dedicado", es necesario desarrollar un criterio de aceptación sobre los residuos remanentes que al final son acarreados

de un lote de fabricación a otro. Este es uno de los aspectos más difíciles de manejar dentro de la validación de limpieza, por ello mismo, cualquier decisión deberá ser tomada bajo los criterios de aceptación establecidos, pero además se deberá tomar en consideración la potencia, toxicidad, hipersensibilidad del residuo con base en una metodología analítica que permita obtener resultados efectivos y reales.

PRODUCTO	Tamaño lote	Peso / frasco	Activo / frasco	Dosis Recomendada		LIDEX	Factor de riesgo (FR)
A	272	57.3826	5000	2000	40	10	0.000073
B	250	57.4718	2500	500	20	5	0.000050
	100	57.4234	5000	500	10	5	0.000020
C	250	57.3529	5000	2000	40	10	0.000080

UNIDADES	kg	g	mg/fco	mg/suj/día	ml/suj/día	mg/suj/día
----------	----	---	--------	------------	------------	------------

Tabla No 25. Datos para el cálculo del Factor de Riesgo y de LIREA

PRODUCTO	LIREA	
	AGUA ENJUAGUE	LIREA HISOPOS
A	0.2604	5.8962
B	0.1302	2.9481
	0.1302	2.9481
C	0.2604	5.8962

UNIDADES	mg/ml	mg/ cm2
----------	-------	---------

Tabla No. 26 Resultados del cálculo de LIREA para los productos subsec uentes A, B y C.

## Capítulo VI

### Documentación mínima para validar el proceso de limpieza.

El objetivo principal para desarrollar este tipo de documentación consiste en demostrar y validar que a través de pruebas, análisis y una metodología es posible lograr la eliminación de residuos de productos, solventes y detergentes que se encuentran adheridos a las piezas del equipo.

Este capítulo define los procedimientos, responsabilidades y los criterios de aceptación que validan el manual de limpieza del equipo utilizado en la manufactura de productos de dosificación oral.

#### 1. Criterios de aceptación

Existen tres criterios que permiten el éxito de la validación, mediante los cuales es posible demostrar que los residuos de productos y detergentes se mantienen dentro de los límites de aceptación.

El primero de ellos es que el agua utilizada para lavar el equipo, debe cubrir los requerimientos locales que se aplican.

El segundo criterio de aceptación consiste en que a través de un examen visual no deben encontrarse trazas visibles de productos, solventes o residuos del detergente después de la limpieza.

Y por último, el tercer criterio consiste en que la concentración del producto, solvente ó del detergente, probablemente presentes en el agua de enjuague del último lavado, deberá ser menor o igual al Límite Residual de Aceptación (LIREA) el cual, a su vez, deberá ser menor o igual al Límite de Exposición (LIDEX).

Tratándose de los equipos dedicados y no dedicados, las muestras obtenidas con los hisopos deberán someterse a un previo análisis y después a su correspondiente cálculo matemático. El valor obtenido deberá estar dentro del Límite Residual de Aceptación.

## 2. Responsabilidades.

### a) Responsabilidades del área de Producción.

- ◆ Diseñar una guía que proporcione las bases específicas para poder desarrollar un procedimiento apto, sencillo y fácilmente ejecutable por el operante, con el fin de mantener la validez del procedimiento de limpieza.
- ◆ Desarrollar un programa para la limpieza del equipo.
- ◆ Notificar al Departamento de Validación de cualquier cambio en las piezas del equipo o de cualquier cambio en el proceso de manufactura.
- ◆ Cualquier cambio en el proceso de limpieza, sea por un cambio en el detergente de elección también deberá notificarse.

### b) Responsabilidades de la Dirección Médica.

- ◆ Debe proporcionar los Límites de Exposición que especifiquen la cantidad de residuo aceptable tanto para productos como para solventes.
- ◆ Proporcionar el Límite Residual de Aceptación para el detergente.

- c) **Responsabilidades del Departamento de Validación.**
- ◆ Deben solicitar el LIDEX a la Dirección Médica para productos y solventes.
  - ◆ Solicitar el LIREA para los detergentes.
  - ◆ Calcular el LIREA para productos y solventes basados en el LIDEX
  - ◆ Acumular, recopilar y evaluar los resultados de los análisis.
  - ◆ Revisar que la limpieza se realizó bajo las mismas técnicas analíticas que durante la validación y que por lo tanto el procedimiento es totalmente reproducible.
  - ◆ Preparar un reporte de los resultados analíticos.
  - ◆ Conclusiones de la validación.
- d) **Departamento de Ingeniería y Mantenimiento.**
- ◆ Calibración y cualificación del equipo.
  - ◆ Desarrollar un programa para calibrar los equipos e instrumentos.
  - ◆ Notificar al Departamento de Validación en caso de reparación, renovación o de cualquier revisión hecha al equipo o al proceso de fabricación.
- e) **Departamento de Control de Calidad.**
- ◆ Asegurar los resultados de los análisis químicos.
  - ◆ Desarrollar los métodos más apropiados para el análisis de los residuos de productos, solventes y detergente.
- f) **Departamento de Aseguramiento de Calidad.**
- ◆ Revisar y aprobar los procedimientos y los reportes de la validación.

### 3. Procedimiento.

- a) Cumplir con las Buenas Prácticas de Manufactura a través de todas las fases del proceso de validación.
  
- b) Identificar los productos que son utilizados durante la Validación de limpieza.
  - ◆ Validar el proceso de limpieza de los "equipos dedicados" que son utilizados para la manufactura de un sólo producto farmacéutico.
  - ◆ El "equipo no dedicado" utilizado para la fabricación de más de un producto también deberá someterse a la validación.
  
- c) Determinación del "Peor Caso".
  - ◆ La determinación del producto denominado "peor caso" con el cual deberá iniciarse la validación debe basarse en los siguientes aspectos:
    - i. Potencia.

El producto que tenga el menor valor de LIREA es el que se escogerá como escenario para el "peor caso" comparado con todos los demás productos que estén descritos para la validación de limpieza del equipo.
  
    - ii. Dificultad de limpieza.

La selección del "peor caso" se determinará a través de una evaluación química de cada uno de los componentes de la formulación de productos de dosificación oral.

Este análisis debe incluir una evaluación sobre la solubilidad de cada uno de los componentes en diferentes disolventes para determinar que productos son más fácilmente eliminados durante la limpieza y cuáles requieren de un proceso más profundo.

iv. Potencia y Dificultad de limpieza.

Cuando es el caso de dos productos, uno que tiene la mayor potencia y que sólo se diferencia en un grado menor al límite de aquel producto que representa el de mayor dificultad de limpieza, entonces la selección del "peor caso" se basará en el límite del producto de mayor potencia. De otra manera, tanto el producto de más dificultad de limpieza y el producto de mayor potencia deberán ser probados de manera individual.

- ◆ Para la determinación del "peor caso" de productos subsecuentes (PCPS) se deberá calcular el LIREA para cada uno de ellos. Con los resultados será posible determinar cuál de ellos y qué tamaño de lote es el que de manera potencial causa la cantidad más alta de residuos cuando el proceso de validación se está efectuando.

i. Por tamaño de lote.

El producto subsecuente que tenga el menor tamaño de lote es aquel que será considerado como el "peor caso".

- ii. Por presentación unitaria del producto farmacéutico terminado.  
De los productos subsecuentes, el que tenga la mayor cantidad de principio activo en su presentación, es el que se considerará como el "peor caso".
  
- iii. Por la dosis ingerida diariamente.  
Haciendo una revisión bibliográfica de un fármaco puede observarse lo siguiente: "Tomar dos cápsulas de... al día".  
En base a lo anterior, el producto subsecuente que requiere la mayor cantidad de dosis ingerida al día, es el producto que se considera como el "peor caso".
  
- iv. Cálculo matemático para determinar el "Peor Caso".  
Para cada producto subsecuente debe determinarse el Factor de Riesgo de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$FR = \frac{1}{TmL}(pPF)(DTot)$$

donde:

FR = Factor de Riesgo.

TmL = Tamaño de Lote.

pPF = Peso unitario del Producto Farmacéutico.

Dtot = Dosis total diaria.

- ◆ **Nuevos Productos.**  
La validación de limpieza para nuevos productos deberá ser evaluada y probada cuando se juzgue necesario.
  
- ◆ **Productos altamente tóxicos o alergénicos.**  
Se debe realizar un estudio de validación de limpieza individual para cualquier producto que haya sido identificado como altamente tóxico ó alergénico.

#### 4. Descripción del proceso, análisis y monitoreo.

La información que debe incluir el proceso utilizado bajo un apropiado monitoreo, es el siguiente:

- ◆ **Diagrama del equipo.**  
Consiste en preparar un diagrama que contenga cada una de las piezas que deben ser sometidas a limpieza.
  
- ◆ **Lista del equipo.**  
Esta lista debe contener el nombre del equipo, fabricante, capacidad, modelo, número de serie o en todo caso el número de serie asignado por la planta.
  
- ◆ **Parámetros.**  
Listar y documentar cada uno de los parámetros del equipo con sus respectivos resultados como se muestra en la siguiente página:

1	Duración entre que el equipo se utiliza y se lava.
2	Calidad del agua de lavado.
3	Duración del lavado.
4	Presión o rango de flujo del agua de lavado.
5	Temperatura del agua de lavado.
6	Volumen del agua de lavado.
7	Número de ciclos de lavado.
8	Solvente utilizado.
9	Concentración del solvente.
10	Volumen del solvente.
11	Detergente utilizado.
12	Concentración del detergente.
13	Cantidad de detergente.
14	Método aplicado para el lavado.
15	Calidad del agua de enjuague.
16	Duración del enjuague.
17	Presión o rango de flujo del agua de enjuague.
18	Temperatura del agua de enjuague.
19	Volumen del agua de enjuague.
20	Método aplicado para el enjuague.
21	Número de ciclos del enjuague.
22	Método de secado
23	Tiempo de almacenamiento.
24	Condiciones de almacenamiento.

Tabla No.27 Parámetros a considerar en la limpieza del equipo.

## 5. Revisión de los procedimientos de muestreo.

- ◆ Los métodos de muestreo a utilizar en el equipo son el agua de enjuague, muestreo de la superficie con los hisopos y por último un examen visual de la superficie del equipo en general.

Nota: El proceso de limpieza deberá detenerse en caso de que al realizar el examen visual de la superficie se detecten partículas en ella. El detectar partículas visibles en la superficie es indicativo de que el procedimiento de limpieza llevado a cabo es inadecuado y por consiguiente deberá someterse a una evaluación y a estudios más profundos.

- ◆ Un plan de muestreo y análisis deberá prepararse y documentarse antes de que la validación tenga inicio.

Durante el muestreo, la cantidad de muestras tomadas deben ser las suficientes para que proporcionen la información adecuada acerca de la limpieza general del equipo, así mismo deberán proporcionar información acerca de las áreas que son más difíciles de limpiar.

- ◆ El muestreo del "equipo dedicado" sobre la fabricación de un sólo producto deberá incluir la siguiente información:
  - i. Examen visual del equipo lavado.
  - ii. Análisis de los residuos del detergente y solventes utilizados.
- ◆ El muestreo del "equipo no-dedicado" deberá incluir la siguiente información:
  - i. Examen visual del equipo lavado.

- ii. Análisis de los residuos del producto.
- iii. Análisis de los residuos del solvente y detergente utilizados.

#### 6. Secado y almacenamiento del equipo.

- ◆ Las condiciones de secado y almacenamiento deberán especificarse por el Departamento de Producción y deberán ser las mismas que las determinadas durante la validación.
- ◆ El equipo deberá mantenerse almacenado a manera de prevenir cualquier tipo de contaminación sobre el equipo limpio.

#### 7. Métodos analíticos

- ◆ Una serie de métodos deben utilizarse como apoyo para validar el proceso de limpieza. El departamento de Control de Calidad deberá determinar el método más apropiado a utilizar en cada tipo de prueba.
- ◆ Los métodos analíticos utilizados para el análisis de los residuos del detergente, solvente y productos deberán ser lo suficientemente sensitivos para asegurar que la concentración de la entidad química ha sido investigada y está dentro del Límite Residual de Aceptación.

## 8. Métodos de Muestreo.

- ◆ Métodos de Enjuague
  - i. Las muestras obtenidas del último enjuague deberán sujetarse a controles específicos.
  - ii. El método analítico deberá desarrollarse y por consiguiente validarse. El método analítico validado debe incluir el análisis de la cantidad de residuo recuperado basado en el dato obtenido de la superficie del material muestreado, además debe ser verificado linealmente con respecto al Límite Residual de Aceptación.
  
- ◆ El análisis de las muestras del agua de enjuague final en busca de la presencia de producto, solvente ó detergente deberán ser validados de acuerdo con los procedimientos analíticos especificados con anterioridad.
  
- ◆ Límite Residual de Aceptación para el detergente. El LIREA para el detergente deberá incluir el valor obtenido en base a la fórmula del Factor de Riesgo.
  
- ◆ Límite Residual Aceptable para el producto o el solvente. Dentro de la validación deberá calcularse el LIREA para cada uno. Los datos que se requieren para obtener el LIREA son los que se deriven de producto considerado como "peor caso" y son: el volumen del agua de enjuague, el LIDEX proporcionado por la Evaluación de la Seguridad del Fármaco, el tamaño del lote, el peso unitario de la forma farmacéutica, el total de la dosis ingerida diariamente y por último el número de equipos utilizados en común para la fabricación de los productos subsecuentes.

- ◆ El Límite de Exposición se expresa como la cantidad máxima de residuo que puede ser detectada en el siguiente proceso de manufactura. Además también será la cantidad máxima de residuo que puede ser administrada aceptablemente en un paciente en el transcurso de un día (mg/sujeto/día). En la evaluación de los resultados del agua de enjuague, el valor del LIDEX que se obtiene permitirá obtener el valor del LIREA para el agua de enjuague.

#### 9. Método de muestro con Hisopos

- ◆ Durante la fabricación de productos farmacéuticos de dosificación oral, los residuos provenientes de los productos deberán distribuirse en el equipo de manera uniforme a menos que exista evidencia que indique lo contrario.

En caso de que la distribución de los residuos no sea uniforme deberá obtenerse una serie de muestras de la superficie del equipo por medio de hisopos. Haciendo el cálculo matemático del muestreo con hisopos, de los resultados se debe obtener el valor promedio de las muestras.

- ◆ El método de muestro con hisopos deberá realizarse sobre áreas que se consideren representativas y sobre las áreas más difíciles de limpiar.
- ◆ Deberá verificarse la sensibilidad y linealidad del método de muestreo.
- ◆ Analizar las muestras con hisopos para determinar la presencia de producto solvente ó detergente de acuerdo con el procedimiento analítico previamente validado.
- ◆ Determinación del Límite Residual de Aceptación del detergente.

- ◆ Determinación del Límite de Exposición del producto y del solvente utilizados.
- ◆ En el caso de que no exista la distribución uniforme de residuos del producto subsecuente denominado "peor caso" el cálculo para obtener el Límite Residual de Aceptación se deberá evaluar en base al LIDEX, a la dosis recomendada al día y en los equipos en común utilizados durante la fabricación de los productos subsecuentes.

#### 10. Investigación de fallas en el proceso.

- ◆ Todas las fallas que se detecten deberán al menos someterse a investigación para determinar las causas que provocaron su falla.
- ◆ Factores no relacionados con el proceso. Cuando la falla es provocada por causas no propias al proceso, por ejemplo la persona que opera el equipo, esta parte del proceso no deberá incluirse como parte del proceso de validación, pero sí deberá documentarse en el reporte como falla del proceso pero sin invalidar la validez del proceso.
- ◆ Fallas en el proceso con causa determinada. Cuando la falla del proceso ha sido determinada, en estos casos es necesario realizar tres veces el mismo proceso con el fin de revalidarlo y eliminar la falla del mismo. La falla del proceso deberá ser documentada pero no deberá estar incluida en la documentación de la validación final.
- ◆ Fallas en el proceso sin causa determinada. De la misma manera deberá realizarse tres veces el mismo proceso para determinar la causa y reintentar validar el proceso.

**11. Preparación del reporte final de la validación.**

El reporte de la validación deberá llevarse a cabo por el Departamento de validación. Una copia del procedimiento de limpieza aprobada deberá incluirse en la documentación final de la validación.

**12. Notificación del reporte de validación.**

La terminación de la validación de limpieza del equipo utilizado en la fabricación de productos farmacéuticos de dosificación oral deberá notificarse al Departamento de Aseguramiento de Calidad, al Departamento de Control de Calidad y al Departamento de Producción.

**13. Aprobación del reporte de validación.**

La aprobación del reporte de validación deberá obtenerse del responsable del Departamento de Control de Calidad.

## Conclusiones

El presente trabajo tuvo la finalidad de proporcionar la documentación mínima en base a un trabajo de campo, en el cual es factible comprobar que los resultados obtenidos de los análisis son satisfactorios y que cumplen con las expectativas de los objetivos.

La documentación obtenida para realizar la validación de limpieza es prácticamente adaptable a cualquier proceso de manufactura en el que se requiera y desee implementar, ya que finalmente proporciona notables aspectos positivos que harán que cualquier proceso de manufactura aumente la calidad de sus productos farmacéuticos en función de proteger la salud de sus consumidores.

Siendo una propuesta para validar el proceso de limpieza es por tanto, un metodología que puede mejorarse, modificarse y ampliarse. La decisión de su establecimiento y modificación estará en relación directa con los requerimientos y necesidades de la propia firma.

El entrenamiento que se aplique a los operadores y supervisores para el desarrollo del procedimiento estándar de operación deberá seguirse fielmente tanto en tiempo como en modo puesto que ésto es fundamental para lograr el éxito de la validación. Es por tanto importante que al iniciar la validación se conozca la secuencia principal a seguir durante la validación. A continuación se describen los pasos de manera general para la validación de limpieza:

1. Generalidades sobre los productos subsecuentes a validar.
2. Cálculo del Factor de Riesgo.
3. Determinación del "peor caso".

4. Obtención del LIDEX.
5. Cálculo del LIREA.
6. Validación de los métodos analíticos y métodos de muestreo seleccionados.
7. Muestreo del equipo y análisis de las muestras obtenidas.
8. Comparación de los resultados con los límites de LIREA y LIDEX.
9. Recopilación de los datos para preparar el reporte final de la validación.
10. Aprobación del reporte final de la validación.

Tratándose de un proceso completamente nuevo y que actualmente se está estableciendo poco a poco dentro de las industrias farmacéuticas debe considerarse que día con día se realizan estudios capaces de modificar los límites de LIREA. Es así que al finalizar ésta investigación de campo el límite de LIREA es modificado para que el valor del mismo corresponda a la décima parte del LIDEX y por tanto los resultados tuvieran que sujetarse al cambio pero aún así cumpliendo con los nuevos requerimientos.

Las modificaciones que se apliquen a las fórmulas deberán ser de manera lógica y científica para obtener los límites del LIREA, además también dependerá de los requerimientos, de las necesidades así como de la política de cada organización.

Las dificultades que se presentaron durante este trabajo de campo están directamente sobre la validación de los métodos analíticos seleccionados ya que su selección debe asegurar que la cuantificación del activo y el detergente no darán ningún falso positivo y es por tanto una clave muy importante durante la validación del proceso de limpieza.

La exposición de un individuo a cualquier tipo de principio activo el cual pudiera estar contaminado con trazas de otro e incluso con el detergente proveniente del lavado del equipo, fueron las razones principales para que se tuviera que validar, así como el fin principal por mantener la seguridad farmacológica del producto farmacéutico.

La sensibilidad de cada persona a cualquier medicamento es variable y las reacciones que puedan presentarse tanto en una medicación previa como en aquella en la que nunca se ha recibido son los aspectos más importantes a controlar toxicológicamente hablando.

La validación de limpieza, como todo sistema de apoyo al aseguramiento de calidad debe ser establecido como política y aceptado como filosofía de la empresa. Establecer esta validación requirió de un gran esfuerzo, sin embargo los beneficios a mediano y largo plazo pueden ser substanciales para la firma farmacéutica y sobre todo que cualquier trabajo que se realice con objeto de conseguir mejor calidad, cuidado y protección para el paciente, vale mucho más de lo que puede costar una vida humana.

## Tablas.

Tabla No.1	Ventaja y Desventajas en la elección de técnicas útiles durante el proceso de limpieza.	15
Tabla No.2	Función de los componentes de los agentes de limpieza.	16
Tabla No.3	Productos subsecuentes.	43
Tabla No.4	Reproducibilidad del método analítico para cefalosporinas.	52
Tabla No.5	Resultados de la linealidad del método analítico para cefalosporinas.	54
Tabla No.6	Límite de cuantificación.	56
Tabla No.7	Límite de detección.	58
Tabla No.8	Resultados de Linealidad y Sensibilidad del método analítico para cefalosporinas.	59
Tabla No.9	Reproducibilidad del método analítico para CIP-100.	62
Tabla No.10	Linealidad del método analítico para CIP-100.	64
Tabla No.11	%Recobro de CIP-100.	66
Tabla No.12	Resultados obtenidos de la titulación del agua de enjuague Inicial del equipo 1.	68
Tabla No.13	Resultados de la titulación del agua de enjuague final del lavado del equipo 1.	68
Tabla No.14	Resultados obtenidos de la titulación del agua de enjuague inicial del equipo 2.	69
Tabla No.15	Resultados de titulación del agua de enjuague final del lavado del equipo 2.	69
Tabla No.16	Resultados obtenidos de la titulación del agua de enjuague inicial del equipo 3.	69
Tabla No.17	Resultados de titulación del agua de enjuague final del lavado del equipo 3.	69
Tabla No.18	Resultados de titulación para CIP-100 del equipo 1.	71

Tabla No.19	Resultados de titulación para CIP-100 del equipo 2.	71
Tabla No.20	Resultados de HPLC para cefalosporinas por agua de enjuague del equipo 1.	72
Tabla No.21	Resultados de HPLC para cefalosporinas por hisopos del equipo 2.	73
Tabla No.22	Resultados del cálculo del Factor de Riesgo de los productos subsecuentes.	77
Tabla No.23	Producto "peor caso".	77
Tabla No.24	Comparación de los resultados de LIREA con la información actualizada.	83
Tabla No.25	Datos para el cálculo del Factor de Riesgo y del LIREA para los productos	84
Tabla No.26	Resultados del cálculo de LIREA para los productos A, B y C.	84
Tabla No.27	Parámetros a considerar en la limpieza del equipo.	92

### **Figuras.**

Figura No. 1	Estructura química de las cefalosporinas.	28
Figura No. 2	Residuos.	35
Figura No. 3	Acarreo de residuos.	37

### **Diagramas.**

Diagrama No. 1	Diagrama de flujo del proceso de manufactura para el producto A.	44
Diagrama No. 2	Diagrama de flujo del proceso de manufactura para el producto B.	45
Diagrama No. 3	Diagrama de flujo del proceso de manufactura para el producto C.	46

## **Gráficas.**

Gráfica No. 1	Dosis/Respuesta. Seguridad/Riesgo.	30
Gráfica No. 2	Respuesta farmacológica/toxicológica.	31
Gráfica No. 3	Ninguna respuesta.	33
Gráfica No. 4	Linealidad del método analítico para cefalosporinas.	60
Gráfica No. 5	Linealidad del método analítico para CIP-100.	65

## **Bibliografias:**

1. Agalloco, J., "Points to Consider in The Validation of Equipment Cleaning Procedures," Journal of Parenteral Science and Technology, Vol 46, No. 5, September-October 1992.
2. FDA, The Division of Field Investigations, "Guide to Inspections of Validation of Cleaning Processes," July 1993.
3. D'Eramo, P., "Cleaning Validation," GMP Conference, The University of Georgi, College of Pharmacy, March 1994.
4. ISPE CIP/SIP Seminar ISPE Course Raleigh, North Carolina, "CIP/SIP," December 1994.
5. J. Rodehamel, "Cleaning and Maintenance," Pgs 82-87, University of Wisconsin's; Control Procedures in Drug Production Seminar, July 17-22, 1966, William Blockstein, Editor, Published by the University of Wisconsin, L.O.C. #66-64234.
6. ISPE Course Secaucus, New Jersey, "Plant and Process Validation," June 1993.
7. McCormick, P.Y. and Cullen L.F., in Pharmaceutical Process Validation, 2nd Ed., edited by I.R. Berry and R.A. Nash, 319-349 (1993).
8. Mendenhall, D.W., "Cleaning Validation," Drug Development and Industrial Pharmacy, 15(13), 2105-2114, 1989.
9. PDA 1994 Annual Meeting Philadelphia, "Podium Session: Cleaning Validations- Parts 1 and 2," November 1994.

10. The Gold Sheet, "Cleaning Procedures and Protocols in Focus," Volumen 27, No. 5, May 1993.