

80  
201



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

VALIDACION DE LIMPIEZA DE EQUIPOS DE MANUFACTURA DE FORMAS FARMACEUTICAS SOLIDAS NO ESTERILES EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICA FARMACEUTICO . BIOLOGA

P R E S E N T A :

ILIANA MENDIOLA GARCIA



MEXICO, D. F.



EXAMENES PROFESIONALES 1998. FAC DE QUIMICA

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

260923



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.

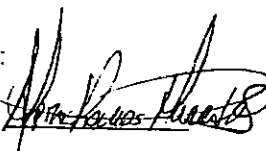
**Jurado asignado:**

Presidente	Prof.: Villacampa Ramos José de Jesús Mateo
Vocal	Prof.: Alpizar Ramos María del Socorro
Secretario	Prof.: Rodríguez Juan Manuel
1er. Suplente	Prof.: Rodríguez Saenz Ricardo
2º. Suplente	Prof.: Keller Wurtz Ana Ingrid

Sitio donde se desarrolló el tema:  
Laboratorios Merck Sharp & Dohme de México S.A. de C.V.

Asesor del Tema:

Alpizar Ramos María del Socorro



Sustentante:

Iliana Mendiola García



# INDICE

1. INTRODUCCION
2. GENERALIDADES
  - 2.1 VALIDACION DE PROCESOS EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA
    - 2.1.1 RAZONES PARA VALIDAR UN PROCESO
    - 2.1.2 REQUISITOS PARA LA VALIDACION
    - 2.1.3 FUNCIONES DEL COMITÉ DE VALIDACIÓN
    - 2.1.4 ETAPAS DE LA VALIDACION DE PROCESOS
    - 2.1.5 CLASES DE VALIDACION
  - 2.2 VALIDACION DE PROCESOS DE LIMPIEZA DE EQUIPOS DE FABRICACION FARMACÉUTICA
    - 2.2.1 PRINCIPIOS DE LIMPIEZA
    - 2.2.2 TECNICAS DE LIMPIEZA
      - 2.2.2.1 SISTEMAS CIP
      - 2.2.2.2 CICLO DE LIMPIEZA DE UN CIP
    - 2.2.3 ELEMENTOS PARA LLEVAR ACABO UNA VALIDACION DE LIMPIEZA
    - 2.2.4 PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE OPERACIÓN (PNO's) PARA LA LIMPIEZA DE EQUIPO
      - 2.2.4.1 PROCEDIMIENTOS DE LIMPIEZA SERIADOS Y NO SERIADOS
    - 2.2.5 EVALUACION Y SELECCIÓN DEL PRODUCTO PARA ANALISIS DE LIMPIEZA (PEOR CASO)
      - 2.2.5.1 TOXICIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO
      - 2.2.5.2 LIMPIEZA DEL PRODUCTO
      - 2.2.5.3 SOLUBILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO
    - 2.2.6 EVALUACION DEL EQUIPO Y SELECCIÓN DE SITIOS DE MUESTREO
      - 2.2.6.1 AGRUPAMIENTO DEL EQUIPO (CICLO DE LIMPIEZA)
      - 2.2.6.2 AGRUPAMIENTO DEL EQUIPO (PRIMARIO Y SECUNDARIO)
      - 2.2.6.3 SELECCIÓN DE SITIOS DE MUESTREO
    - 2.2.7 LIMPIADOR Y EVALUACION DEL CICLO DE LIMPIEZA / OPTIMIZACIÓN
    - 2.2.8 METODOLOGIA DE MUESTREO (PRODUCTO Y DETERGENTE)
    - 2.2.9 MÉTODOS ANALÍTICOS
    - 2.2.10 ESTABLECIMIENTO DE UN METODO EFECTIVO DE RECOBRO
    - 2.2.11 DETERMINACION DE LIMITES RESIDUALES
      - 2.2.11.1 LIMITE RESIDUAL PARA PRODUCTOS
      - 2.2.11.2 LIMITE RESIDUAL PARA DETERGENTE
      - 2.2.11.3 LIMITE RESIDUAL PARA EXCIPIENTE
      - 2.2.11.4 LIMITE RESIDUAL PARA DEGRADADOS
      - 2.2.11.5 INSPECCION VISUAL
      - 2.2.11.6 CONSIDERACIONES MICROBIOLÓGICAS

- 2.2.12 NUMERO DE LOTES REQUERIDOS / PRODUCTO DEL PEOR CASO
- 2.2.13 PROTOCOLO DE VALIDACION
- 2.2.14 DOCUMENTO DE VALIDACION
  - 2.2.14.1 REQUERIMIENTOS DE VALIDACION
  - 2.2.14.2 DESARROLLO ANALITICO
- 2.2.15 REVALIDACION
- 3. PLAN MAESTRO DE TRABAJO PARA LLEVAR A CABO LA VALIDACION DE LIMPIEZA DE UN EQUIPO
- 4. DESARROLLO EXPERIMENTAL
  - 4.1 EQUIPOS A VALIDAR Y SELECCIÓN DEL PEOR CASO
  - 4.2 DESCRIPCIÓN DE LOS EQUIPOS Y SELECCIÓN DE LOS PUNTOS DE MUESTREO
  - 4.3 PROCEDIMIENTOS DE LIMPIEZA
  - 4.4 CUALIFICACION DEL EQUIPO
  - 4.5 METODO DE MUESTREO DE RESIDUOS
  - 4.6 METODO DE ANALISIS DE RESIDUOS
  - 4.7 VALIDACION DEL METODO ANALÍTICO
  - 4.8 CRITERIOS DE ACEPTACIÓN
    - 4.8.1 AGUA DE ENJUAGUE FINAL (DETERGENTE)
    - 4.8.2 PRINCIPIO ACTIVO
    - 4.8.3 MICROBIOLÓGICO
- 5. RESULTADOS
  - 5.1 VALIDACION DEL METODO ANALITICO
    - 5.1.1 ESPECIFICIDAD
    - 5.1.2 LINEARIDAD DEL SISTEMA
    - 5.1.3 LINEARIDAD DEL METODO
    - 5.1.4 PRECISIÓN DE INYECCIÓN
    - 5.1.5 RECOBRO
    - 5.1.6 LIMITE DE DETECCION (LOD)
    - 5.1.7 LIMITE DE CUANTIFICACION (LOQ)
  - 5.2 VALIDACION DE LOS EQUIPOS
    - 5.2.1 CUALIFICACION DE LOS EQUIPOS
    - 5.2.2 RESULTADOS DE TRAZAS DE PRINCIPIO ACTIVO
      - 5.2.2.1 LLENADORA DE CAPSULAS ZANAZI Z-25/R
      - 5.2.2.2 MEZCLADORA RIBBON BLENDER PM-3
      - 5.2.2.3 MEZCLADORA PLANETARIA COLLETTE
      - 5.2.2.4 MEZCLADORA PLANETARIA HOBART
      - 5.2.2.5 HORNO DE SECADO1
      - 5.2.2.6 HORNO DE SECADO 3
      - 5.2.2.7 TABLETEADORA STOKES CUB 1 D35
      - 5.2.2.8 TABLETEADORA STOKES CUB 2 T6
      - 5.2.2.9 TABLETEADORA STOKES CUB 4 D16
      - 5.2.2.10 TABLETEADORA STOKES CUB 6 TD35
    - 5.2.3 RESULTADOS DEL AGUA DE ENJUAGUE FINAL
    - 5.2.4 RESULTADOS MICROBIOLÓGICOS
- 6. DISCUSIÓN
- 7. CONCLUSIONES
- 8. BIBLIOGRAFIA
- ANEXOS

## 1. INTRODUCCION

En una compañía farmacéutica lo más importante es fabricar medicamentos de excelente calidad. Es por eso que se debe controlar cada paso durante el proceso de manufactura y asegurar que las propiedades y características de calidad, eficacia y seguridad se mantengan desde que se inicia hasta que se termina el producto <sup>27</sup>.

El equipo que se emplea en la producción farmacéutica es frecuentemente compartido para la preparación de diferentes productos; los cuales tienen propiedades farmacológicas y potencias diferentes, por lo que el riesgo de una contaminación cruzada y microbiológica se debe de tratar de minimizar al máximo empleando métodos de limpieza adecuados y reproducibles, ya que la vida de un paciente puede peligrar con la administración de un producto contaminado.

Si se emplea un proceso de limpieza validado se puede asegurar la reducción de contaminantes químicos y/o microbiológicos en el producto hasta un límite tal en que no constituyan un problema de salud; además de evitar grandes pérdidas a la compañía de dinero, tiempo y mano de obra.

El presente trabajo tiene como objetivo validar los procedimientos normalizados de operación de limpieza de diferentes equipos de manufactura de Formas Farmacéuticas sólidas no estériles para con ello reducir los niveles de contaminación por debajo de los límites de residuo calculados permisibles para cada caso.

En el desarrollo del trabajo deberán considerarse algunos puntos:

- ◆ En los equipos de manufactura, se fabrican también otros productos. Esto implica un riesgo potencial de contaminación cruzada.
- ◆ Los criterios de aceptación de residuo deberán calcularse adecuadamente.
- ◆ Los métodos analíticos empleados en la determinación de trazas de principio activo deben validarse.
- ◆ El método de limpieza deberá ser efectivo.
- ◆ La validación del método de limpieza va a proporcionar a la compañía el cumplimiento con las buenas prácticas de Manufactura (GMP's), la prevención de contaminación del producto y el mantenimiento de la calidad del mismo.

## 2. GENERALIDADES

### 2.1 VALIDACION DE PROCESOS EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Durante los últimos años, la industria farmacéutica ha desarrollado nuevas técnicas las cuales le ha permitido transformar el panorama de su desarrollo.

Día con día se inventan y/o mejoran instrumentos y equipos más eficientes y precisos, los cuales sustituyen a maquinaria voluminosa generalmente de operación manual requiriendo por tanto un alto grado de supervisión. Con estos nuevos equipos se logra alcanzar las metas con un menor esfuerzo y gasto. En el caso de la industria farmacéutica se deben considerar varios parámetros como biodisponibilidad, estabilidad, pureza, potencia, esterilidad, uniformidad de contenido etc. los cuales cualquier cambio en un proceso de manufactura o en formulación no debe afectar las características de calidad del sistema farmacéutico.

Un proceso de fabricación de un producto debe ser reproducido lo más fielmente lote tras lote, por lo que es imprescindible operar y controlar a cada equipo de tal forma que efectúe de manera óptima y predecible el trabajo para el cual fue diseñado.

La comprobación, verificación y documentación de la efectividad y reproducibilidad de una técnica, una operación o un proceso se ha llamado "validación" <sup>19,28,29,36</sup>.

La validación de procesos abarca todos los procesos farmacéuticos, desde la manufactura de materias primas, los procesos específicos de manufactura hasta producción total del producto terminado. Es por esto que los procesos farmacéuticos son un proceso organizacional, haciendo que la validación de procesos sea una responsabilidad multidisciplinaria amplia para la compañía que la desee llevar a cabo.

Durante la validación de procesos se deben identificar todas las variables potenciales en un producto y en un proceso, que afecten la calidad, y se deben establecer programas para eliminar o controlar estas variables <sup>28</sup>.

#### 2.1.1 RAZONES PARA VALIDAR UN PROCESO

Existen varias razones para validar un proceso, entre las cuales tenemos que se es un requerimiento regulatorio estipulado en las GMP's donde se establecen los mínimos requerimientos que un producto farmacéutico debe satisfacer <sup>28,36</sup>.

Estas regulaciones mencionan la importancia de un programa de aseguramiento de calidad que nos de confianza y seguridad en la calidad del proceso de manufactura y en los controles del proceso. El punto focal de esta confianza esta en el proceso y no en el producto final, por lo que una total satisfacción en las pruebas de producto terminado no son un sustituto adecuado de los controles del proceso y de su validación.

Es por esto que la validación de procesos y las GMP's son dos conceptos que no pueden separarse y son esenciales para asegurar la calidad <sup>28</sup>.

Otra razón por la cual un proceso se debe validar es que nos proporciona una ventaja comercial, es decir los beneficios que una compañía puede obtener al realizar una validación son <sup>28,36</sup>:

- ◆ Reducción de costos
- ◆ Reducción de rechazos y reprocesos
- ◆ Menos quejas en el proceso
- ◆ Reducción de pruebas en proceso y en producto terminado
- ◆ Un arranque mas rápido y confiable de un equipo nuevo
- ◆ En trastornos del proceso se agilizan las investigaciones y estas son mas exactas
- ◆ Fácil mantenimiento del equipo
- ◆ Automatización más rápida

Finalmente otra razón más para validar un proceso es que como resultado de esta se va a asegurar la producción de una calidad consistente de producto y el equipo va a ser operado dentro de límites previamente establecidos.

### 2.1.2 REQUISITOS PARA LA VALIDACION

Existen una serie de requisitos que se deben de cumplir antes de iniciar la operación de un programa de validación; entre ellos tenemos los siguientes <sup>3,28</sup>:

- ◆ Existencia de un comité de alta dirección cuya función es presentar y fundamentar ante el director del programa la solicitud de recursos adicionales para que suministre los recursos necesarios para la validación del proceso.
- ◆ Hacer una revisión del proceso para simplificarlo y estandarizarlo lo más posible, para con ello evitar la influencia de factores que puedan afectar el proceso a validar.
- ◆ Contar con los aparatos adecuados para calibrar los instrumentos de medición del proceso.
- ◆ Calificación de los operadores por medio de entrenamientos y experiencia.
- ◆ Calificación de los métodos analíticos que se van a emplear.
- ◆ Calificación del buen funcionamiento del sistema de soporte crítico; como es el sistema de aire, el sistema de agua, vacío, etc....
- ◆ Calificación de los materiales de empaque y fabricación, lo cual envuelve que estos se encuentren dentro de las especificaciones establecidas.
- ◆ Un requisito muy importante es la calidad y claridad de los procedimientos de fabricación ya que de ello va a depender que el proceso se lleve acabo de manera adecuada.
- ◆ El desarrollo de un protocolo de validación, donde se establezca el programa definiendo que es lo que se va a hacer, como se van a manejar los datos y cuales son los resultados esperados.



### 2.1.3 FUNCIONES DEL COMITÉ DE VALIDACION

El comité debe estar conformado por miembros de todos los departamentos involucrados en el proceso farmacéutico de tal manera que representen diferentes perspectivas, expectativas, y temores, todos enfocados hacia la realización del objetivo final, el cual es el de operar dentro de un estado validado de control.

Típicamente, los departamentos envueltos son Control de Calidad (Químico y Microbiológico), Aseguramiento de Calidad, Producción, Mantenimiento, Servicios Técnicos, Investigación y desarrollo. También, es deseable envolver al departamento de compras y al de procesamiento de datos en el caso de sistemas automatizados con computadoras<sup>3,29,36</sup>.

Todos ellos tienen la responsabilidad de verificar que se lleve a cabo la validación del proceso según su conocimiento y experiencia, decidir lo que es importante y lo que no lo es; de acuerdo a un protocolo previamente aprobado.

### 2.1.4 ETAPAS DE LA VALIDACION DE PROCESOS

Primeramente deben existir procedimientos que cumplan con las GMP's, esto es un sistema de Procedimientos Normalizados de Operación (PNO's), los cuales van a abarcar desde recepción de materias primas, limpieza, mantenimiento, calibración y personal para con ello lograr verificar que la operación básica de fabricación se encuentre calificada.

Posteriormente se deben establecer aquellas características medibles (Físicas, Químicas ó Microbiológicas) que nos describan al producto, cada una de ellas va a tener una prueba y una especificación de tal manera que el resultado de estas nos dará información de la fabricación del lote y si este cumple o no con las especificaciones.

Las especificaciones son establecidas para materias primas, producto en proceso y producto terminado y son niveles de variación que son permisibles y se asignan basándose en pruebas. Durante la validación de un proceso se deben establecer suficientes controles de proceso, con pruebas y especificaciones en proceso adecuadas, para con ello garantizar que cada lote del producto permanece bajo control y dentro de las especificaciones establecidas.

Debe describirse un protocolo de validación el cual se definen los factores o variables que nos van a influir sobre los resultados. Algunos factores de proceso son los siguientes:

#### **Equipo**

Material de construcción en la superficie de contacto con el producto

Procedimiento de sanitización

Agentes de limpieza

Temperatura

Presión

Velocidad

### ***Personal e Instalaciones***

Humedad  
Temperatura y circulación del aire  
Calidad del aire  
Calidad del agua  
Sanitización  
Control ambiental de partículas viables y no viables

### ***Calibración***

Balanzas  
Termómetros  
Potenciómetros  
Termohigrómetros  
Manómetros  
Velocidad de movimiento (en mezcladoras, centrífuga)

### ***Componentes***

Calidad del agua  
Diferentes proveedores  
Diferentes lotes del mismo proveedor  
Variaciones en un mismo lote

### ***Proceso de manufactura***

Peso o volumen  
Temperatura  
Presión  
Tiempo y velocidad de mezclado  
pH  
Control microbiológico  
Condiciones de almacenamiento

### ***Acondicionado (llenado y empaquetado)***

Temperatura del producto  
Velocidad de línea  
Peso o volumen de llenado  
Control microbiológico

### ***Esterilización***

Biocarga  
Carga de la cámara

## **Laboratorio**

Pruebas físicas

Pruebas Químicas

Pruebas microbiológicas

Pruebas en proceso

Una vez que se tengan todos los factores que influyen más significativamente en el proceso completo y sus niveles; y el producto terminado muestra ajustarse a todos los controles y pruebas en proceso se puede decir que el proceso está validado.

Cuando en un proceso validado con anterioridad ocurren cambios significativos hay que realizar una revalidación, así mismo es importante establecer programas rutinarios de verificación para medir algunos de los parámetros críticos identificados durante el estudio de validación.

Por ultimo es importante que cada una de las etapas de la validación y manufacturas subsecuentes a esta se encuentren documentados, ya que con ello se cumple con las GMP's <sup>30,36</sup>.

### **2.1.5 CLASES DE VALIDACION**

En la validación de procesos tenemos 3 clases . A continuación se describen cada una de ellas <sup>29,36</sup>.

#### ***Validación Prospectiva***

Es el establecimiento de la evidencia documentada que demuestra que un sistema hace lo que tiene por objeto hacer , basado en un protocolo preplaneado. Se usa generalmente en procesos de esterilización y en procesos cuyo producto no ha sido lanzado al mercado.

#### ***Validación Concurrente***

Es el establecimiento de la evidencia documentada que demuestra que un sistema hace lo que tiene por objeto hacer, basado en información generada durante la implementación actual del proceso. Es usual en lotes de reproceso, lotes pequeños o pruebas piloto.

#### ***Validación Retrospectiva***

Es el establecimiento de la evidencia documentada que demuestra que un sistema hace lo que tiene que por objeto hacer, basado en la revisión y análisis de información histórica. Se aplica a lo largo del ciclo de vida entero de cualquier proceso farmacéutico que no sea un proceso de esterilización.

## 2.2 VALIDACION DE PROCESOS DE LIMPIEZA DE EQUIPOS DE FABRICACIÓN FARMACÉUTICA

Anteriormente, a los procesos de fabricación de medicamentos no estériles no se le daba la importancia que se debía al proceso de limpieza. Sin embargo en los últimos años, las autoridades de salud han comenzado a enfocarse en la validación de limpieza.

La validación de limpieza de un equipo es el proceso de establecer evidencia documentada de que un proceso en particular de limpieza va a reducir los residuos de la superficie del equipo a un nivel predeterminado aceptable. La palabra residuo se refiere a cualquier producto, intermediario, excipiente o agente de limpieza el cual pueda encontrarse en la superficie de cualquier equipo seguido al proceso<sup>2,8</sup>.

Un proceso eficiente de limpieza segrega los residuos y no permite que los contaminantes se acumulen a ciertos niveles que lleguen a interferir con el proceso o producto terminado. Para equipos empleados en más de un producto, la validación de limpieza demuestra que la contaminación cruzada no ocurra<sup>5</sup>. Al efectuar el procedimiento adecuadamente se obtiene un nivel de limpieza predeterminado, que es verificado por pruebas químicas y microbiológicas específicas.

La validación de limpieza se requiere para todos los equipos que tengan un contacto directo con el producto usado en la manufactura de productos y producto terminado. El procedimiento de validación recomendado va a depender del blanco usado para el equipo. Por ejemplo para aquellos equipos usados en la manufactura de una serie de productos diferentes (equipo multiproductos) se debe limpiar para asegurar que los residuos que queden en la superficie no excedan los criterios de aceptación predeterminados. Cuando se requiere un equipo para fabricar un solo producto, este se debe limpiar adecuadamente para prevenir contaminación lote tras lote; lo cual resulta en una adulteración del lote.

En ambos casos, cuando un agente de limpieza como detergente o un solvente se emplea, este no debe ser constituyente del siguiente producto, se debe de caracterizar (conocer formulación, toxicidad, capacidad de ser reconocido por un método validado)<sup>2</sup>. El enjuague final debe ser capaz de reducir los residuos de limpiador de manera que no se excedan los criterios de aceptación.

### 2.2.1 PRINCIPIOS DE LIMPIEZA

Los principios de limpieza dependen de 4 factores en proporciones iguales, lo que indica que una alteración en alguno de ellos se vería reflejado en la acción total de la limpieza. Los factores son<sup>2,32</sup>:

#### ◆ **Factor Térmico**

Se refiere a la temperatura del agente de limpieza, la cual cuando esta es alta se ve favorecida la remoción de residuos, ya que la viscosidad se ve disminuida y aumenta la solubilidad de los materiales solubles; sin embargo al aumentar

demasiado la temperatura, se pueden fijar más los residuos y por lo tanto la eficiencia del lavado se ve disminuida.

◆ **Factor Mecánico**

Por medio de cepillado manual o el choque de partículas de agua por un sistema a alta presión se ve favorecido la remoción de residuos.

◆ **Factor Químico**

Los agentes de limpieza son detergentes (tensoactivos) o solventes compuestos por una mezcla de surfactantes, secuestrantes y reguladores de pH logrando la remoción de residuos por complejación química y disolución. Los solventes generalmente se usan para extraer algo que no se quite con el detergente o para sanitizar.

◆ **Tiempo**

El agente de limpieza que se utilice se debe dejar el tiempo suficiente para que logre así ejercer su acción; entre mayor tiempo se deje se va a lograr remover mayor cantidad de residuo, sin embargo a un tiempo determinado aunque se deje más tiempo ya no va a aumentar la cantidad eliminada de manera significativa por lo que es importante establecer la relación tiempo y secuencia.

Se ha demostrado que la remoción de residuos por unidad de superficie, representada contra el tiempo sigue una reacción de primer orden y depende de la clase de residuo, de la actividad y concentración del agente de limpieza, la acción mecánica, la temperatura y el terminado de la superficie a limpiar. Se han hecho estudios que indican que el terminado de elección para equipo farmacéutico es el de electropulido (con valores de rugosidad de 0-18 a 0-22 micras) pues este tiene menos partículas, resiste más a la corrosión y por tanto tiene una limpieza mejor<sup>34</sup>.

## 2.2.2 TECNICAS DE LIMPIEZA

Existen varios tipos de técnicas de limpieza, sin embargo es importante hacer notar que para fines de validación de limpieza no existe una diferencia fundamental entre ellas ni una superioridad de una con respecto a otra, solo importa que el método de limpieza seleccionado debe demostrar que se producen consistentemente los niveles deseados de limpieza<sup>2,5</sup>.

◆ **Manual**

Aunque es la más utilizada depende de la eficiencia y disciplina del operador que la realice para que esta sea buena.

◆ **Con vapor**

Está basada en la inyección de grandes volúmenes de vapor (140°C, 350 L/hr) mezclando con un agente de limpieza a concentraciones de 0.5 a 1%.

◆ **A alta presión**

Se emplean presiones altas para rociar el agente de limpieza sobre el equipo a limpiar y la limpieza se efectúa por el choque de las gotas sobre la superficie.

◆ **Con espuma**

Se forma una capa de espuma sobre la superficie a limpiar, una vez que transcurre un determinado tiempo (aprox. 5-15 min.), la espuma es removida mediante un enjuague con agua. La limpieza se efectúa por el efecto combinado de la acción química del agente de limpieza y el tiempo.

◆ **Fuera del sitio (Clean Out of Place)**

Es la limpieza de partes desarmadas del equipo, en un tanque especial de lavado, donde el agua y el agente de limpieza son recirculados por una bomba centrífuga (peristáltica) a través de la salida y entrada del tanque. Este tipo de limpieza se emplea generalmente para partes de equipo que no pueden limpiarse armadas.

◆ **En el sitio (Clean in Place)**

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

### 2.2.2.1 SISTEMAS CIP

Actualmente en la industria farmacéutica se está implementando el uso de sistemas CIP, ya que con ello se logra la protección del producto de una contaminación cruzada así como microbiológica.

El diseño de un sistema CIP puede variar desde una simple bomba de recirculación nivelada y conectada al equipo a lavar, hasta la implementación de un sistema computarizado con tanques para la preparación y almacenamiento de la solución de limpieza, monitoreo de concentraciones de detergente, control de temperatura, etc.<sup>6,33</sup>

Para el diseño de instalación de un sistema CIP se deben tomar en cuenta una serie de requisitos como son:

◆ **Reproducibilidad**

Esta se puede llevar a cabo por una estandarización, instrumentación y automatización de todos los parámetros importantes como son temperatura, tiempo, presión y concentración de detergente.

◆ **Flexibilidad**

Se requiere para la estabilización del ciclo de limpieza y la posibilidad de usar las mismas instalaciones del CIP para diferentes clases de equipos contaminados con diferentes productos.

♦ **Seguridad**

La seguridad del operario y del equipo son de vital importancia es por eso que los programas CIP ofrecen condiciones estrictas de concentración de detergente, presión y temperatura del agente de limpieza y se realizan por el diseño propio del sistema (tuberías, válvulas de seguridad etc...) y por la implementación de algunas medidas de seguridad en el "software".

♦ **Efecto mecánico de limpieza**

Este aunado con el efecto químico del agente de limpieza van a lograr la eliminación de cualquier tipo de residuo.

♦ **Efecto de baño**

Empleando un suministro de bombeo se va a balancear la entrada y salida de la solución de limpieza para evitar así su acumulación en el fondo del equipo.

♦ **Ingeniería de acuerdo a las GMP's**

Las instalaciones del CIP deben tener las mismas especificaciones y terminados sanitarios de los componentes del sistema como una unidad de producción farmacéutica, de acuerdo a las GMP's.

♦ **Empleo de diferentes sistemas**

En un sistema CIP pueden emplearse sistemas simples, sistemas de re-uso y sistemas multiusos dependiendo del destino final de la solución de limpieza utilizada.

### 2.2.2.2 CICLO DE LIMPIEZA DE UN CIP

Los pasos para llevar a cabo un ciclo de limpieza de un CIP van a variar de acuerdo al producto y equipo a lavar, sin embargo en forma general serian los siguientes<sup>5,6</sup>:

♦ **Prelavado**

Lavado ligero con agua caliente (>65°C) para remover los residuos fijados, para con ello minimizar el crecimiento microbiano.

♦ **Lavado**

Se hace un lavado, posteriormente se deja determinado tiempo el equipo en contacto con el agua, durante el cual los agitadores u homogenizadores pueden ponerse a funcionar para facilitar la limpieza, finalmente se lleva a cabo un lavado con solución detergente. La función del lavado es la remoción de residuos.

#### ◆ **Lavado intermedio**

Se realiza un lavado con agua caliente del tanque de recuperación y posteriormente se hace otro lavado con agua caliente del tanque de agua fresca, para con ello remover los residuos del primer lavado.

#### ◆ **Desinfección**

Se realiza con solución desinfectante; sin embargo esta puede ser opcional ya que en el caso de que no exista contaminación microbiana durante la limpieza, la desinfección es innecesaria, así mismo la desinfección involucra una contaminación del sistema por la introducción del desinfectante y el uso de este puede promover la resistencia microbiana.

#### ◆ **Enjuague final**

Se lleva a cabo un enjuague con agua para inyectable (WFI) caliente y la finalidad de este es remover los residuos de detergente o desinfectante así como un lavado de seguridad cuando la supuesta limpieza después del lavado intermedio no se ha obtenido.

#### ◆ **Secado**

Empleando vacío y calor latente del equipo después del enjuague final con agua caliente, o con aire comprimido caliente se evaporan los restos de agua.

### **2.2.3 ELEMENTOS PARA LLEVAR A CABO UNA VALIDACION DE LIMPIEZA**

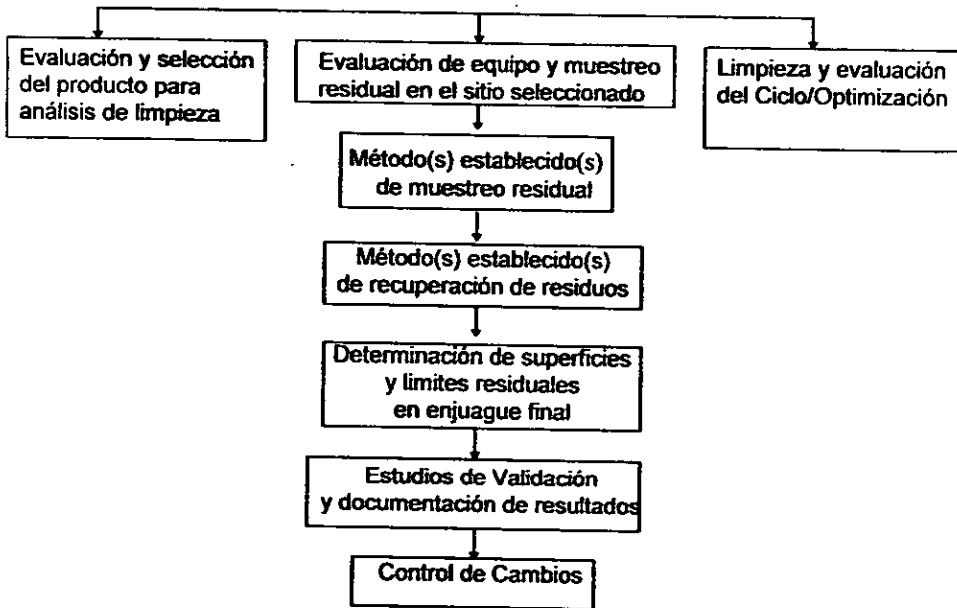
Antes de realizar cualquier estudio de validación de limpieza, debe elaborarse un protocolo de validación de limpieza, el cual debe indicar<sup>33</sup>:

- ◆ Objetivo
- ◆ Características del equipo.
- ◆ Descripción del procedimiento de limpieza del equipo.
- ◆ Plan de muestreo del equipo.
- ◆ Método de muestreo y recuperación de trazas de detergente, sanitizante y activo.
- ◆ Método de análisis de residuos de detergente, sanitizante y activo.
- ◆ Criterios de aceptación para trazas de detergente, sanitizante y activo.
- ◆ Información adicional
- ◆ Cambios

El protocolo de validación deberá ser aprobado antes de su ejecución y el proceso de validación contemplar los pasos siguientes:



## DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCESO DE VALIDACION DE LIMPIEZA DE EQUIPO



### 2.2.4 PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE OPERACIÓN (PNO's) PARA LIMPIEZA DE EQUIPO

Dentro de la validación de Limpieza de un equipo, un elemento esencial es el desarrollo de un procedimiento de limpieza del equipo. Este deberá ser específico para cada equipo y describir cada parte del equipo ; además deberá ser claro y conciso de manera que sea posible capacitar a los operarios del área a la que corresponda el equipo para que cumplan con el procedimiento al 100% y la limpieza pueda ser reproducible<sup>33</sup>.

El objetivo del procedimiento va a ser indicar los pasos a seguir para realizar la limpieza del equipo para que estas no representen una fuente de contaminación para los productos que se manejen en él.

En el procedimiento se deberán especificar puntos como son:

- ◆ Los materiales y equipos
- ◆ El equipo de seguridad
- ◆ La periodicidad de la limpieza
- ◆ El tiempo de cada paso
- ◆ El volumen y la temperatura del agua a emplear así como el tipo de agua.
- ◆ Los criterios de aceptación
- ◆ Las acciones correctivas

### **2.2.4.1 PROCEDIMIENTOS DE LIMPIEZA SERIADOS Y NO SERIADOS**

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

Si el equipo es usado para pasos de un proceso libre de humedad, tales como molido, secado, tamizado, mezclado de sólidos etc., es más prudente secar el equipo con vacío para con ello evitar que el agua pueda promover el crecimiento de microorganismos o afectar la estabilidad del producto.

Los procedimientos de limpieza no seriados son más rigurosos y están designados para limpiar equipo bajo un nivel específico de material residual dejado en el equipo, así mismo el nivel microbiológico debe satisfacer con la limpieza del equipo<sup>2,27</sup>.

### **2.2.5 EVALUACION Y SELECCIÓN DEL PRODUCTO PARA ANALISIS DE LIMPIEZA (PEOR CASO)**

La validación de limpieza de equipos debe comenzar con la evaluación de los productos fabricados. Cuando en un equipo se fabrican diferentes productos, resulta más práctico limitar la cantidad de análisis a realizar, ya que el evaluar cada uno de los productos fabricados en cada equipo resultaría muy caro para la empresa. Es por eso que se emplea la situación de "el peor caso"(worst case)<sup>2,8,33</sup>.

Para ello se evalúan todos los productos, intermediarios y excipientes según su toxicidad, potencia y solubilidad y/o reactividad química en el agente de limpieza o sistema de solventes utilizados. También es importante hacer una revisión histórica acerca de cual es el producto de mayor dificultad para limpiar y en que parte del equipo es donde se retiene más<sup>2,33</sup>.

En la mayoría de los casos, se establece una matriz de los residuos potenciales asociados con un proceso. Lo ideal es que solo se seleccione un peor caso, sin embargo es muy probable que se requiera evaluar una serie de residuos. Por ejemplo cuando un producto es el más difícil de limpiar según la experiencia del operador, este puede ser no el más tóxico. En estos casos es prudente verificar la efectividad del proceso de limpieza tanto en el producto más tóxico como en el más difícil de limpiar basado en la experiencia. Finalmente se debe documentar las razones por las cuales se esta adicionando a determinado producto en el programa de validación.

La selección del peor caso para el equipo se va a basar en la toxicidad del principio activo, el ciclo de limpieza, los productos fabricados en el equipo, la experiencia del operador, la solubilidad del principio activo<sup>33</sup>. Ver apéndice E para la selección del peor caso para cada equipo.

### **2.2.5.1 TOXICIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO**

La toxicidad de cualquier principio activo que se emplea en Merck para ser usado en una forma farmacéutica final se expresa como la Dosis Diaria Aceptable (ADI). La ADI es definida como la cantidad de miligramos de fármaco a los que una persona puede ser expuesta por un periodo de 8 hr. sin presentar ninguna respuesta farmacológica<sup>5</sup>. Los valores de ADI son proporcionados por la corporación de Higiene y Seguridad Industrial - Grupo de Toxicología.

El valor de toxicidad se emplea para determinar el peor caso para productos en el CIP 100/220 y ciclos de limpieza con agua. Cuando dos productos presentan valores de ADI idénticos, aquel con el límite residual aceptable menor será el elegido. Ver Anexo C para los valores de ADI de los productos fabricados en MMD.

### **2.2.5.2 LIMPIEZA DEL PRODUCTO**

La limpieza de un producto está basado en el resultado de estudios de compatibilidad del CIP 100 /220 y/o estudios de solubilidad del principio activo en el CIP 100/200.

El valor de limpieza de un producto se emplea para determinar el peor caso en la limpieza de un CIP 100/220 basado en ciclos de agua. Cuando dos productos tienen un valor idéntico de limpieza, entonces se seleccionara aquel con el valor de límite residual aceptable mas bajo <sup>5</sup>.

### **2.2.5.3 SOLUBILIDAD DEL PRINCIPIO ACTIVO**

Ver el Anexo D para los valores de solubilidad de principios activos de formas farmacéuticas sólidas y líquidas. El valor de solubilidad se emplea para determinar el peor caso en ciclos basados en agua/solvente. Cuando dos productos presentan el mismo valor de solubilidad, entonces se selecciona aquel que presente el valor de límite residual aceptable más bajo <sup>5</sup>.

## **2.2.6 EVALUACION DEL EQUIPO Y SELECCIÓN DE LOS SITIOS DE MUESTREO**

### **2.2.6.1 AGRUPAMIENTO DEL EQUIPO- CICLO DE LIMPIEZA**

El primer criterio para la clasificación es el ciclo de limpieza. Esto es válido por que el ciclo de limpieza para un equipo es el proceso que eventualmente será validado <sup>5</sup>. En el punto 2.2.2 se encuentran citados los diferentes ciclos.

### **2.2.6.2 AGRUPAMIENTO DEL EQUIPO- PRIMARIO/ SECUNDARIO**

El segundo criterio para la clasificación es la función. Todos los equipos son asignados en un estatus primario o secundario, el cual esta basado según su función.

El estatus primario representa aquel equipo que se emplea para la manufactura de múltiples productos, se utiliza para el procesamiento de los compuestos hasta la forma farmacéutica final (i.e. filmcoating, grageado etc....), y se emplea para procesar el producto que contiene los principios activos. Un equipo que ha sido clasificado como primario requiere de el desarrollo de un protocolo con un gran número de pruebas de validación durante el ciclo de validación de limpieza.

El estatus secundario representa aquel equipo que se emplea para manufacturar un solo producto (o familia), es usado para procesar formas farmacéuticas terminadas( i.e. tabletas recubiertas etc....), o para el procesamiento de excipientes únicamente. Los requisitos para la validación de limpieza de un equipo secundario serán determinados caso por caso básicamente pero generalmente son menos exigentes <sup>5</sup>.

### **2.2.6.3 SELECCIÓN DE SITIOS DE MUESTREO**

Siguiendo la evaluación del producto, el equipo que tiene contacto directo con el producto requiere ser examinado. La evaluación comienza con la identificación de las superficies de contacto del producto con cada pieza del equipo. Mientras que el foco de la validación debe estar en las superficies que comprenden la mayoría de las superficies de contacto con el producto ( e.g. metal, vidrio) también requiere atención a los componentes auxiliares los cuales pueden ser difíciles de limpiar o puedan absorber producto o el agente de limpieza <sup>2</sup>.

Se debe establecer durante la limpieza como se van a manejar estos componentes. Por ejemplo, cuando comparamos el área total de un equipo que tiene contacto con el producto, con el área de un anillo o empaque, esta se considera insignificante y con solo considerar la inspección visual ya es suficiente. En casos extremos se requiere remplazar estos artículos.

Para maximizar la eficiencia al ejecutar el plan maestro que se estableció por el comité, es necesario establecer el peor caso para cada equipo. Esto es un paso difícil considerando que en la compañía existen 8 departamentos con un total de 203 equipos diferentes. Una vez establecido el peor caso para cada equipo, se establece una secuencia de clasificación del equipo. La clasificación del equipo se basó en evaluaciones hechas en cada departamento.

El siguiente paso, es determinar históricamente y/o anticipadamente las locaciones más difíciles de limpiar e identificar aquellas áreas donde se pueda acumular o retener producto <sup>2</sup>. Los empaques y hendiduras son algunos ejemplos

de estas áreas. Donde sea factible, estas áreas deben ser modificadas apropiadamente para facilitar el proceso de limpieza.

Un plan de muestreo acompañado del material de construcción y las áreas más difíciles de limpiar se requiere para cada proceso de limpieza a ser validado.

### **2.2.7 LIMPIADOR Y EVALUACION DEL CICLO DE LIMPIEZA / OPTIMIZACIÓN**

El tercer paso en la validación de limpieza es la evaluación de los diferentes procesos de limpieza usados. La evaluación debe incluir las diferencias en:

- ◆ Agentes de limpieza y solventes
- ◆ Concentración de los diferentes agentes de limpieza
- ◆ Método de control del CIP (manual o automático)
- ◆ Tipo de ciclo (Agitación, Recirculación)
- ◆ Temperatura y presión requeridas para la limpieza y los ciclos de lavado
- ◆ Número de enjuagues y ciclos de lavado
- ◆ Tipo de ciclo de lavado
- ◆ Establecimiento del área total de superficie que esta en contacto con el producto.
- ◆ Tiempo transcurrido desde la ultima vez que se uso el equipo hasta la limpieza actual.

Si existen una serie de procedimientos de limpieza asociados con una línea de manufactura o grupo de equipos, es posible considerar la optimización y reducir el número de procedimientos de limpieza requeridos. Si esto no es posible, cada proceso de limpieza requerirá validarse<sup>2,5</sup>.

Si se selecciona la optimización de los procesos de limpieza, estudios a escala se requerirán para garantizar la eficacia del proceso de limpieza antes de proceder con la validación. En aquellos casos donde el proceso de limpieza involucre la degradación del producto a una forma inactiva antes de ser removido, entonces se debe establecer la cinética de degradación en el laboratorio.

Todos los agentes de limpieza deber ser evaluados, considerando ciertas características como su capacidad de enjuague (fácilmente soluble), debe ser buen emulsificante de grasas, excelente humectante con el enjuagado, tener capacidad de destruir microorganismos, compatibilidad con el producto y materiales de construcción del equipo. Así mismo se debe considerar la seguridad del personal al manejar el agente de limpieza (no corrosivo), el impacto ambiental (Biodegradable) y su costo<sup>32</sup>.

El objetivo de la validación de limpieza es reducir la variabilidad en el ciclo de limpieza manual, midiendo y controlando todas las variables cuantitativas. Estas variables incluyen concentración de detergente, tiempo del ciclo, presión y temperatura de agua/vapor. Sin embargo las operaciones de limpieza manual son difíciles de validar ya que existe variabilidad en la técnica de limpieza entre operador y operador<sup>8</sup>.

Para los equipos de manufactura de producto en proceso o terminado (ya sea estéril o no), los procedimientos posteriores a la limpieza y almacenamiento del equipo deben ser analizados para asegurar que estos no crean condiciones apropiadas para la proliferación microbiana. Por ejemplo, el equipo debe ser secado perfectamente antes de su almacenamiento para asegurar que no almacene agua, capaz de propiciar crecimiento microbiano.

## 2.2.8 METODOLOGIA DE MUESTREO - PRODUCTO Y DETERGENTE

La elección de un método en particular de muestreo depende del límite de residuo aceptado, sitio de muestreo, tipo de residuo y configuración del equipo<sup>33</sup>. Existen 4 métodos para determinar el nivel de concentración de contaminación de un equipo de manufactura<sup>31,33</sup>:

- ◆ Muestreo con hisopos
- ◆ Muestreo con enjuagues
- ◆ Producto Placebo
- ◆ Analizando el lote siguiente para ver a presencia de contaminación.

El último método casi no es utilizado en la validación de limpieza ya que existen buenos argumentos contra el (costo, FDA, etc.)<sup>31</sup>.

Para el método de producto placebo, también existen argumentos por la FDA como son que el placebo tiende a diluir el contaminante hasta un punto en el que resultaría difícil detectarlo, además del costo del proceso, por lo tanto este método tampoco es muy utilizado en validación de limpieza<sup>33</sup>.

En la mayoría de los equipos que se emplean para la fabricación de productos no estériles, sus superficies son accesibles por lo que el muestreo se hace con hisopos ( Método preferido por la FDA)<sup>5</sup>. El hisopo se impregna con un solvente, en el cual es soluble el residuo, y se limpia un área determinada de la superficie del equipo. El solvente se analiza para determinar la cantidad de residuo que hay basado en el área de contacto conocida. Una desventaja de este método son las variables físicas como la variación en las técnicas entre el personal, interferencia analítica del material de construcción de los hisopos, no se toma muestra de toda la superficie del equipo y no es aplicable a áreas inaccesibles del equipo<sup>2,31,33</sup>.

Sin embargo cuando las superficies de muestreo sean limitadas o no sea fácil su acceso, entonces se emplearan aguas de enjuague final. El volumen de este enjuague final es determinado exactamente para que la cantidad total de residuo en la pieza del equipo se calcule de la cantidad encontrada en la alícuota de la muestra del enjuague. Sin embargo las muestras pueden dar resultados falsos, si es que el residuo es muy poco soluble o insoluble. Otra desventaja de este método de muestreo es que es probable que el agua de enjuague no haga buen contacto con todas las partes del equipo y no arrastre los residuos<sup>2,31,33</sup>.

## 2.2.9 METODOS ANALITICOS

Un punto clave en la validación de limpieza son los métodos analíticos para detectar residuos<sup>4</sup>. Existe una estrecha relación entre los límites de residuo aceptados y el método de ensayo empleado para verificar la limpieza de un equipo. En la siguiente tabla se muestran los métodos de análisis más comúnmente usados para validación de limpieza y los tipos de residuos para los que son aplicables<sup>33</sup>.

MÉTODO	RESIDUO DE PRINCIPIO ACTIVO	EXCIPIENTE	AGENTE DE LIMPIEZA	BIOFARMACEUTICOS
HPLC	*	*		*
TLC	*	*		
Espectrofotométrico	*	*		*
TOC	*	*	*	*
ELISA				*
Electroforesis				*
pH			*	
Conductividad			*	
Gravimetría		*	*	

Tabla I. Métodos Analíticos usados para validación de limpieza y los residuos para los que son aplicables.

El utilizar HPLC nos permite detectar pequeñas cantidades; sin embargo es un método que resulta costoso<sup>9</sup>. Métodos espectrofotométricos y la cromatografía en capa fina (TLC) son baratos; sin embargo su capacidad de detección no es muy buena<sup>33</sup>.

La determinación de Carbono Orgánico total (TOC) es un método relativamente nuevo, y como podemos ver en la tabla I, es aplicable para un estudio de validación de limpieza. Además este método tiene un nivel de detección muy bajo (ppb), es útil para detectar residuos y otros contaminantes de aguas de enjuague, así como es compatible con métodos de hisopeo, es rápido y no es costoso. La única desventaja del método es que solo se deben usar muestras solubles en agua<sup>4</sup>. Los análisis de pH y conductividad se emplean para la confirmación de agentes de limpieza<sup>33</sup>.

Cualquiera que sea el método analítico seleccionado para análisis de residuos este se debe validar antes de proceder al análisis de las muestras.

## **2.2.10 ESTABLECIMIENTO DE UN METODO EFECTIVO DE RECOBRO**

Para la técnica de muestreo por hisopos se debe establecer un método de recobro efectivo para calcular la cantidad de residuo presente al momento de hacer el muestreo.

Un buen método de recobro es capaz de recobrar un alto porcentaje (70% o más) de la superficie probada, de cualquier manera, el obtener un recobro reproducible es más crítico. Cuando un plan de muestreo de un equipo se planea, la manera de desarrollar la técnica de recobro es la siguiente: Una concentración conocida de residuo se seca sobre una superficie (generalmente de 25cm<sup>2</sup>) y es extraída por uno o mezcla de solventes por la técnica de hisopeo (Ver Anexo A)<sup>2</sup>.

Un porcentaje bajo de recobro puede ser aceptado siempre y cuando este sea reproducible. De no ser así, la técnica de recobro debe ser modificada (incrementar el número de hisopos utilizados, utilizar otro solvente(s)).

Una vez que se conoce el factor de recobro, los resultados de la validación de los equipos se divide entre el factor de recobro para determinar la cantidad actual de residuo que esta presente en el equipo al momento de muestreo<sup>31</sup>.

## **2.2.11 DETERMINACION DE LIMITES RESIDUALES**

### **2.2.11.1 LIMITE RESIDUAL PARA PRODUCTOS**

Existen niveles de residuos aceptables (ARL) de un principio activo (después de la limpieza) permisibles en la manufactura de un producto subsecuente. Estos se deben de incluir en los criterios de aceptación de la validación de limpieza cuando se emplea un muestreo por hisopos.

Específicamente, no mas de la dosis diaria aceptada (ADI) en mg/día para el primer producto debe ser encontrada en la dosis máxima diaria (MDD) del producto subsecuente cuando el primer producto es el producto que ha sido limpiado del equipo y el producto subsecuente se ha fabricado en una parte o en todo el mismo equipo.

La dosis diaria aceptada (ADI) es definida como la cantidad de principio activo en mg/día a las que una persona puede ser expuesta como contaminante de otro producto sin que tenga algún efecto adverso en la salud incluyendo efectos farmacológicos atribuidos a la contaminación del fármaco<sup>5</sup>. Los valores de ADI son proporcionados por la Corporación de Higiene y Seguridad Industrial.

Existen 2 formas de calcular el ARL de varios residuos dependiendo de la información con la que se cuente, ambos basados en el valor de ADI del principio activo del producto seleccionado como el peor caso (para equipos de usos múltiples) del equipo<sup>2</sup>.

En caso de que el valor de ARL calculado sea muy alto se establece un valor de 10 mg/hisopo<sup>3</sup>.



**1 ) Cálculos basados en la salud:** Aplica cuando la ADI para cualquier principio activo es conocida y es menor de 1.0 mg/día

Para calcular la ADI se emplea la siguiente fórmula:

$$\text{ADI(mg/día)} = \text{NOEL (mg/Kg./día)} * \text{BW (Kg.)} / (\text{SF} * \text{MF})$$

Donde:

NOEL= Nivel donde no se observa efecto

BW= Peso del cuerpo( Aproximadamente 50 Kg.)

SF= Factor de seguridad \*

MF= Factor modificante para fármacos tóxicos \*

\* Datos proporcionados por la Corporación de Higiene y Seguridad Industrial

Cuando la ADI es conocida, el nivel residual de aceptación puede ser calculado usando la siguiente fórmula para el producto A (el que se esta limpiando) si el siguiente producto a fabricarse es el B.

$$\text{ARL(mg/hisopo)} = (\text{ADI} / \text{MDD}) * (\text{DUB} / \text{SSA}) * \text{Area de prueba} * \text{FR}$$

Donde:

ADI= Dosis diaria aceptable en mg/día del producto A

MDD= Dosis máxima por día en unidades del producto B

DUB= Unidades por lote del producto B (Nota: Para equipos de usos múltiples, el valor de DUB debe ser para el lote más pequeño).

SSA = Parte del área del equipo expresado en  $\text{cm}^2$

Area de prueba = Area del equipo muestreada (normalmente  $25\text{cm}^2$ )

Factor de Recobro (FR) = Porcentaje de recobro del hisopo dividido entre 100.

**NOTA:** Para equipos de usos múltiples, esta evaluación debe tomar en cuenta todos los productos fabricados en el equipo para establecer el peor caso a ser probado durante el programa de validación.

**2) Basándose en el límite recomendado de 10 ppm :**Para productos manufacturados en equipos de usos múltiples para los cuales el valor de ADI no puede ser establecido (o si el valor es mayor o igual a 1.0 mg/día), es recomendado que no mas de 10 ppm de ningún producto debe aparecer en otro. Para formas farmacéuticas sólidas altamente potentes o para formulaciones inyectables, el límite debe ser de 1 ppm o menos.

$$\text{ARL(mg/hisopo)} = \text{R} * \text{Area de prueba} * \text{FR} / \text{SSA}$$

Donde:

ARL= Nivel residual aceptable, expresado en mg del producto A permitido en el área probada (normalmente  $25\text{cm}^2$ ).

R= 10 mg del producto A/ Kg. producto B.... simplemente 10 ppm fijas en diferentes formas. Por ejemplo, si el tamaño de lote del producto B es 15 Kg.

"R" será expresado según los cálculos como  $15 * 10 = 150 \text{ mg/Kg}$ .

SSA = Parte del área del equipo expresada en  $\text{cm}^2$

Area de prueba = Area de la superficie del equipo muestreada (normalmente  $25\text{cm}^2$ )

Factor de recobro (FR) = Porcentaje de recobro del hisopo dividido entre 100.

### **2.2.11.2 LÍMITE RESIDUAL PARA DETERGENTES**

Se realiza un acercamiento similar al presentado anteriormente para principios activos para cuantificar la cantidad máxima permisible de detergente en cualquier producto. Para aquellos detergentes que no tienen establecido el valor de ADI, se sustituirá el valor de 10 ppm por el valor de ADI y se modificara la formula del punto 2, sustituyendo el área de prueba, FR y SSA por el volumen de agua muestreado (ml.); siempre y cuando el muestreo se realice empleando el agua del último enjuague. Para aquellos agentes de limpieza que son reconocidos como seguros y su ADI es de 50 mg/día se emplea la fórmula del punto 1 <sup>2,5</sup>.

Haciendo referencia a la guía de inspección de la FDA esta dice " se espera que no se detecten niveles de detergente después de la limpieza (ó para métodos analíticos ultra sensibles- muy bajo)."<sup>19</sup>

### **2.2.11.3 LÍMITE RESIDUAL PARA EXCIPIENTES**

Los excipientes caen en dos categorías 1) Aquellos que son generalmente reconocidos como seguros (GRAS) o son aceptados como aditivos en alimentos por la FDA y aquellos que se sabe tienen efectos tóxicos y por lo tanto tienen un valor de ADI <sup>21</sup>.

Para aquellos excipientes GRAS, se acepta un límite de 100 ppm en adición con la inspección visual. En el Anexo B se muestra una lista de algunos excipientes clase GRAS.

Para cualquier otro tipo de excipiente se calcula el ARL de acuerdo a las consideraciones basadas en la salud (fórmula 1) y como máximo se permite 10 ppm <sup>3</sup>.

### **2.2.11.4 LÍMITE RESIDUAL PARA DEGRADADOS**

Como es sabido la formación de degradados es posible en el tiempo en el que el producto permanezca en el equipo, los límites se desarrollaran de acuerdo a la formulación y esto será llevado a cabo por el departamento de servicios Técnicos<sup>2</sup>.

### **2.2.11.5 INSPECCION VISUAL**

Adicional a la detección de residuos de producto/detergente, debe existir una inspección visual satisfactoria para todo estudio de validación. En el caso de que se encuentren residuos de detergente, producto o pelusas, el muestreo no se llevara a cabo y se deberá modificar el procedimiento del limpieza. Este paso es el más importante antes de poder iniciar la validación de limpieza ya que de no ser satisfactoria no puede continuarse. Estudios han determinado que los principios activos en la mayoría de los productos son visibles a 100 mcg en un área de 2\*2 in. <sup>7</sup>

### 2.2.11.6 CONSIDERACIONES MICROBIOLÓGICAS

En los sistemas no estériles siempre hay una variedad de microorganismos esperando condiciones favorables de humedad, temperatura y nutrientes necesarios para multiplicarse y causar problemas.

Al evaluar un procedimiento de limpieza es necesario tomar las precauciones necesarias para evitar problemas asociados con la contaminación microbiológica.

Una de tantas es realizar la evaluación microbiana en el agua purificada utilizada en el enjuague del equipo. También se pueden tomar muestras del equipo utilizando hisopos de alginato o placas con agar. En todos los casos se evalúa la presencia de Staphylococcus, Pseudomonas, Enterobacterias, Salmonella, Hongos y levaduras y la cuenta total de mesófilos aerobios<sup>31</sup>.

Algunos equipos requieren de una serie de enjuagues antes de fabricar un producto para evitar la introducción de un número indeseable de microorganismos que se hallan desarrollado en el manejo del equipo. Es importante que un equipo se seque a conciencia inmediatamente después de su limpieza.

### 2.2.12 NÚMERO DE LOTES REQUERIDOS / PRODUCTO DEL PEOR CASO

En el contexto de la Validación de Limpieza, la decisión de los laboratorios Barr dice lo siguiente: "La firma ha descrito sus métodos de limpieza así como los materiales con suficiente detalle ... y... amenos que el material de limpieza se conozca que deje residuo... entonces... una corrida del procedimiento de limpieza que no presente problema alguno, no es insuficiente para la validación" La interpretación a nivel industrial de esto es que una vez que se tienen todos los requisitos, con una demostración de que el procedimiento de limpieza es adecuado es suficiente<sup>5</sup>.

Esta política se adopto para la validación de limpieza de equipos de fabricación de formas farmacéuticas no estériles por West Point. Adicionalmente, con el acercamiento del peor caso, el ciclo de validación de limpieza debe requerir una demostración de limpieza de una serie de productos por ciclo de limpieza (basado en toxicidad y limpieza).

### 2.2.13 PROTOCOLO DE VALIDACION

Un buen protocolo de validación ( claramente escrito, revisado y aprobado por personas técnicas y científicamente competentes) es una buena garantía de que el procedimiento de operación será validado cuando los estudios de validación se completen. El protocolo esencialmente explica con detalle el procedimiento y documentación del mismo y se desarrolla con una base multidisciplinaria que represente las diferentes expectativas, perspectivas y temores.

El protocolo debe <sup>33,36</sup>:

- ◆ Establecer el objetivo y las condiciones de la validación.
- ◆ Describir el equipo con detalle para que cualquier cambio pueda notarse y facilite su revalidación
- ◆ Especificar los procedimientos de limpieza y cualquier otra variable que afecte la limpieza. Así mismo se debe anexar un registro de entrenamiento del personal que la va a efectuar.
- ◆ Para sistemas de limpieza Automatizados se debe incluir el programa computacional utilizado para controlar el sistema; anexando las variables como tiempo del ciclo, temperatura, presión y concentración de detergente.
- ◆ Especificar el tiempo que va a permanecer sucio el equipo antes de realizar la limpieza.
- ◆ Describir con detalle los procedimientos seguidos en la determinación de los límites de limpieza (químico y microbiológico) para asegurar la efectividad del procedimiento de limpieza.
- ◆ Especificar los niveles aceptables de limpieza, que sean confiables y reproducibles. El nivel de limpieza debe ser razonable y seguro.
- ◆ Se debe especificar el método de muestreo para trazas de principio activo, detergente y microbiológico.
- ◆ Debe incluir los métodos de análisis para muestras de contenido de fármaco residual y nivel de microorganismos.
- ◆ Debe especificar el criterio con el cual el procedimiento fue juzgado con respecto a su confiabilidad y efectividad; también debe especificar el mecanismo con el cual el procedimiento se documentara como validado.
- ◆ Especificar el plan de acción correctiva en caso de que ocurra algún fallo durante la validación.

Para resumir, el protocolo de validación es un documento que describe lo que se intenta lograr con el proceso y de que manera, que equipo de proceso debe ser utilizado, el diseño y la construcción de ese equipo, las pruebas requeridas para demostrar que el equipo y proceso funcionaron apropiadamente y los criterios de aceptación que deben cumplirse<sup>36</sup>.

En el Anexo L se muestra el protocolo de validación de limpieza que se siguió para la validación de limpieza de la encapsuladora Zanazi .

#### **2.2.14 DOCUMENTO DE VALIDACION**

Una vez que se ha terminado la validación se debe elaborar un reporte de validación ya que sin el nuestro trabajo no estaría completo ya que haría falta la documentación que avale que el proceso está validado.

La documentación de la validación debe incluir el protocolo de validación, todos y cada uno de los procedimientos a los cuales se hace referencia, procedimientos Normalizados de operación y especificaciones, los resultados obtenidos y recolectados durante la validación, resúmenes de datos resultantes de o usados para evaluaciones estadísticas, todos los resultados de evaluaciones realizados por control de calidad, ingeniería, manufactura, mantenimiento y desarrollo de proceso y finalmente, una revisión y certificación firmada por cada uno de los departamentos y/o individuos responsables de que todos los criterios de aceptación se han cumplido y la validación es completa <sup>36</sup>.

#### **2.2.14.1 REQUERIMIENTOS DE VALIDACIÓN**

Como resultado de la selección del peor caso y la evaluación del equipo, el número de estudios de validación requeridos para completar las actividades de validación de limpieza para equipo de fabricación de formas farmacéuticas no estériles ha sido definido por West Point.

#### **2.2.14.2 DESARROLLO ANALÍTICO**

Como ya se menciona, la capacidad de recobro del método analítico debe ser demostrada preferentemente antes de llevar a cabo el estudio de validación. Este debe envolver estudios de recobro en múltiples superficies dependiendo del material de construcción del equipo que va a ser validado.

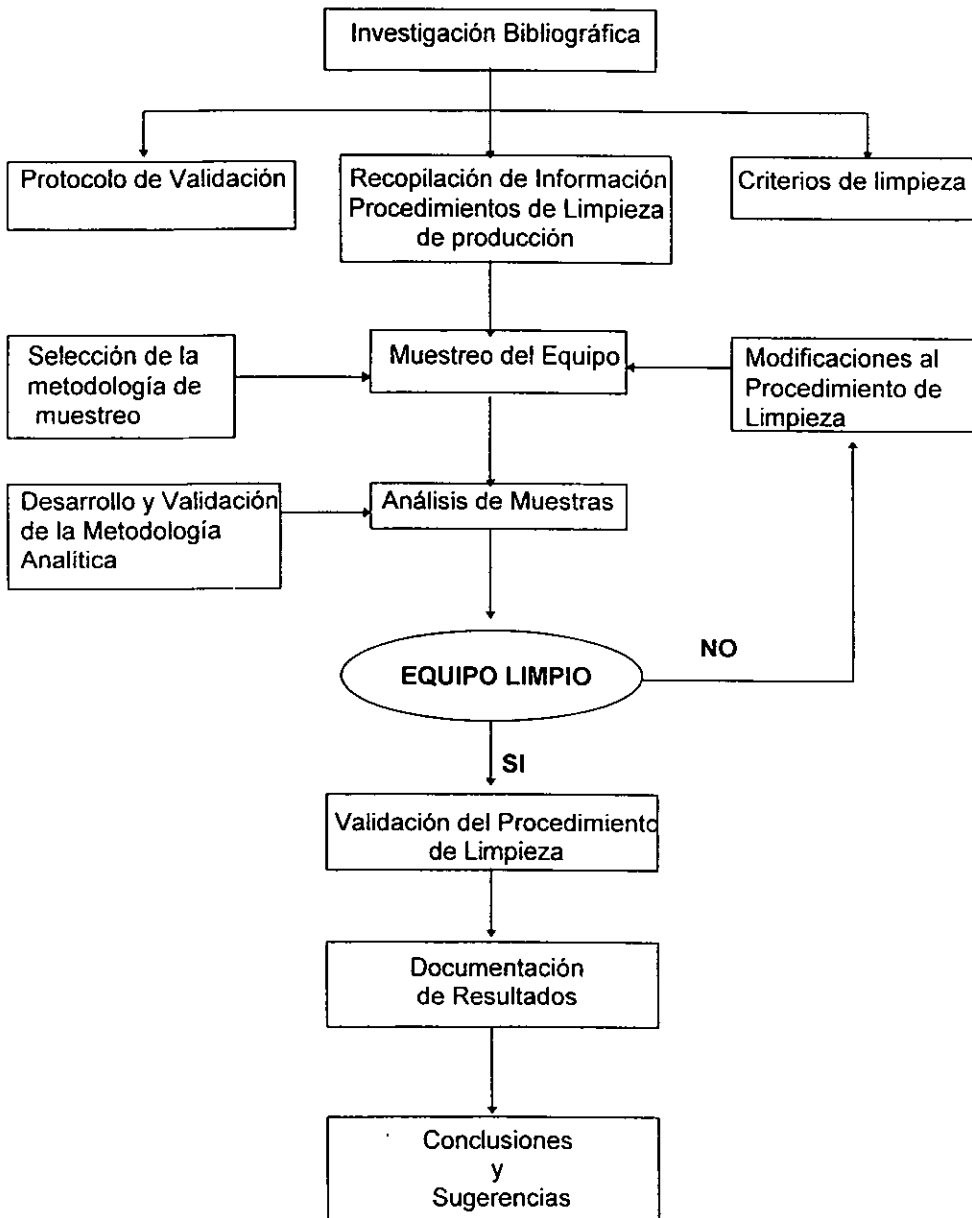
En algunos casos, el análisis de recobro debe ser excluido por el encarecimiento del método analítico para esta aplicación. Por esta razón, es importante identificar los requerimientos de los estudios de recobro de los productos para que esta parte de los requerimientos de la validación pueda ser iniciada <sup>5</sup>.

#### **2.2.15 REVALIDACION**

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

La revalidación debe conducirse si hay cambio en el equipo o en su configuración, si se hacen cambios significativos en la formulación, si existen cambios en el procedimiento de limpieza del equipo o de manufactura, en caso de que falla en adquisición de detergente o agente desinfectante <sup>33</sup>.

### 3. PLAN MAESTRO DE TRABAJO PARA LLEVAR ACABO LA VALIDACION DE LIMPIEZA DE UN EQUIPO



Como se puede ver en el diagrama de flujo, los pasos a seguir en el plan maestro de Validación de Limpieza de equipos son:

1) La Investigación Bibliográfica que constara de:

- ◆ La elaboración de un protocolo de Validación de limpieza para cada equipo; el cual deberá ser aprobado antes de su ejecución.
- ◆ Recopilación de los procedimientos de limpieza de los equipos que se encuentran en validación, verificando los PNO's (Procedimientos Normalizados de Operación ) de entrenamiento a los operadores.
- ◆ Establecimiento de la estrategia de validación, clasificando cada uno de los productos que se manufactura en cada equipo y definiendo para cada uno de ellos el "peor caso" en cuanto a solubilidad y toxicidad y experiencia del operador.
- ◆ Cálculo de los criterios de aceptación (Principio activo, detergente, microbiológico).

2) Selección de la metodología de muestreo de acuerdo al tipo de residuo que se va a determinar y a la accesibilidad de la zona a muestrear.

3) Desarrollo y Validación de la metodología analítica que se va a emplear para determinar las trazas de principio activo basándose en los QSM (Quality Standard Methods).

4) Supervisión de la limpieza de los equipos y posteriormente se realiza la inspección visual de los mismos.

5) Muestreo de los equipos registrando los datos sobre el último producto que se proceso, el germicida usado, el numero de procedimiento usado, tipo de limpieza y quien la efectuó. Para ello se debe llenar la documentación adecuada <sup>35</sup>.(Ver al final de está sección).

6) Análisis de las muestras de acuerdo al método analítico previamente validado.

7) Si los resultados de las muestras analizadas se encuentran fuera de los criterios de aceptación entonces se elabora un reporte de investigación para determinar la(s) causa(s) y establecer acción(es) correctiva(s).

La investigación tomará como base los siguientes puntos:

- ◆ Procedimiento de limpieza que no es eficaz.
- ◆ Procedimiento de muestreo erróneo.
- ◆ Error en el análisis.
- ◆ Limpieza mal efectuada sin seguir procedimiento.
- ◆ Químico nuevo sin entrenamiento y experiencia.
- ◆ Operario nuevo sin entrenamiento y experiencia.
- ◆ Sanitizante inefectivo.

- 8) Una vez detectado el error, se procederá a volver a tomar las muestras para su análisis.
- 9) Si los resultados de las muestras analizadas se encuentran dentro de los criterios de aceptación se documentan los resultados y se realiza un informe final con las conclusiones y sugerencias.

A continuación se muestra la documentación que se debe llenar al momento de hacer el muestreo de los equipos <sup>35</sup>.

**CONTROL DE CALIDAD  
VALIDACION DE LIMPIEZA DE EQUIPO DE TRABAJO  
MUESTREO Y PROCEDIMIENTO ANALITICO**

Tipo de muestreo : \_\_\_\_\_

Solvente utilizado : \_\_\_\_\_

Método de extracción : \_\_\_\_\_

Método de detección : \_\_\_\_\_

Ingrediente Activo a determinar : \_\_\_\_\_

Cantidad mínima detectable : \_\_\_\_\_

Concentración del estándar de referencia : \_\_\_\_\_

Analista : \_\_\_\_\_



**CONTROL DE CALIDAD  
VALIDACION DE LIMPIEZA DE EQUIPOS DE TRABAJO**

Fecha : \_\_\_\_\_

Equipo a validar : \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Area de ubicación : \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Características : \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Fecha de Limpieza : \_\_\_\_\_

Zonas de Monitoreo :

1. \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_
3. \_\_\_\_\_
4. \_\_\_\_\_
5. \_\_\_\_\_
6. \_\_\_\_\_
7. \_\_\_\_\_
8. \_\_\_\_\_
9. \_\_\_\_\_
10. \_\_\_\_\_

Residuo de ingrediente a investigar : \_\_\_\_\_

Solvente de recolección : \_\_\_\_\_

Fecha de recolección : \_\_\_\_\_

Inspector : \_\_\_\_\_

**CONTROL DE CALIDAD  
PROTOCOLO DE VALIDACION DE LIMPIEZA**

**Criterio de evaluación :**

---

---

---

---

---

---

---

**Operaciones de Calidad**

---

---

---

---

---

**Departamento de Fabricación**

---

---

---

---

---

**Fecha :** \_\_\_\_\_

#### 4. DESARROLLO EXPERIMENTAL

##### 4.1 EQUIPOS A VALIDAR Y SELECCIÓN DEL PEOR CASO

A continuación se muestra en la tabla 1.0 los equipos cuyo proceso de limpieza se va a validar, el departamento al cual pertenecen y cual es el peor caso que se va a evaluar en cada situación tomando como base la toxicidad del principio activo y la solubilidad en agua del mismo (Ver Anexo C y D para los valores de toxicidad y solubilidad respectivamente). En el Anexo E se encuentra la matriz de selección que se realizó para la selección del peor caso para cada equipo.

DEPARTAMENTO	MODULO	PEOR CASO
GRANULACION	COLLETE 1	Zocor
	HOBART RIBBON BLENDER	Decadron Tablet Tryptanol
SECADO	ESTUFA 1	Zocor
	ESTUFA 3	Decadron Tablet
COMPRESIÓN	STOKES 1	Zocor
	STOKES 2	Co-Renitec
	STOKES 4	Decadron Tablet
	STOKES 6	Prinzide
LLENADO	ZANAZI	Indocid cápsulas

Tabla 1.0 Peor caso de los equipos seleccionados para el estudio de validación de limpieza.

##### 4.2 DESCRIPCIÓN DE LOS EQUIPOS Y SELECCIÓN DE LOS PUNTOS DE MUESTREO.

Todos los equipos están contruidos de acero inoxidable. En el Anexo F se muestran los diagramas de los equipos a validar con los puntos de muestreo. Los puntos de muestreo se eligen tomando en cuenta la posibilidad de que el producto se adhiera a la superficie y en base a la experiencia de los operadores de tales equipos. En la tabla 2.0 se muestran las áreas superficiales totales de los equipos a evaluar.

EQUIPO	ÁREA (cm <sup>2</sup> )
COLLETTE	31.420.91
HOBART	31.420.91
RIBBON BLENDER	123.794.19
ESTUFA 1	2.417.425
ESTUFA 3	2.417.425
STOKES 1	9.381.04
STOKES 2	9.381.04
STOKES 4	9.381.04
STOKES 6	4.892.53
ZANAZI	10.565.45

Tabla 2.0 Area superficial de los equipos cuyo proceso de limpieza se va a validar.

### **4.3 PROCEDIMIENTOS DE LIMPIEZA**

La limpieza de cada uno de los equipos a validar se lleva a cabo de acuerdo a los procedimientos de limpieza, los cuales son específicos para cada equipo.

Las operaciones de limpieza las podemos resumir en las siguientes etapas:

- 1) Con una aspiradora eliminar el exceso de polvo presente en el equipo.
- 2) Enjuagar el equipo con agua purificada hasta que no quede huella del producto y frotarlo con la tela esponex impregnada con la solución de Extran al 4% (Detergente).
- 3) Enjuagar con agua purificada para eliminar los restos del Extran.
- 4) Pasar una esponex humedecida de alcohol etílico al 70%.

El Apéndice G contiene los procedimientos de limpieza de los equipos en validación.

### **4.4 CUALIFICACIÓN DEL EQUIPO**

Los equipos de manufactura se dejan sucios durante 72 horas antes de proceder a su limpieza.

Después de realizar la inspección visual del equipo y si esta es satisfactoria, es decir hay ausencia de residuos visibles de detergente, producto o pelusas, el siguiente paso es la toma de las muestras de acuerdo a los métodos de muestreo de residuos seleccionados y a los tipos de residuos que se deseen analizar.

### **4.5 MÉTODO DE MUESTREO DE RESIDUOS**

Se van a analizar trazas de principio activo y residuos de detergente; así como contaminación microbiana.

Para evaluar los residuos de detergente se toman muestras de agua de enjuague final. Se recolecta aproximadamente 1 litro de agua de enjuague final.

Para evaluar las trazas de principio activo se toman las muestras de los puntos indicados en el anexo F correspondientes a cada equipo por el método de hisopos (Ver anexo A).

Para el muestreo microbiológico se utiliza el agua del último enjuague.

### **4.6 MÉTODO DE ANÁLISIS DE RESIDUOS**

Para la determinación de residuos de detergente en el agua de enjuague final se analizan los siguientes parámetros farmacopeicos<sup>24,25</sup>:

- ◆ Cloruros
- ◆ Metales pesados
- ◆ Sólidos Totales
- ◆ pH
- ◆ Sustancias oxidables
- ◆ Conductividad

La determinación de residuos de principio activo se efectúa por medio de cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC), empleando un método previamente validado.

El tratamiento de las muestras es una simple adición de 10 ml. del diluyente, seleccionado para cada método<sup>10-17</sup>, al tubo que contiene el hisopo con el que se muestreo el equipo y una sonicación de este durante 20 min., para con ello favorecer la extracción de los residuos de principio activo del hisopo. La muestra se inyecta en el cromatografo de líquidos, bajo las condiciones cromatográficas en las que fue validado el método, donde se detecta el principio activo por una comparación de las alturas de los picos obtenidos de la muestra y de una solución estándar de concentración conocida de principio activo en el cromatograma resultante. Los resultados obtenidos se dividen entre el factor de recobro; para determinar la cantidad real de residuo que esta presente en el equipo al momento del muestreo.

Los degradados son detectados por la aparición de otros picos diferentes al pico correspondiente al principio activo y sus tiempos de retención están expresados en el QSM (Quality Standard Methods) correspondiente.

Los cálculos para conocer las ppm/hisopo de residuo de principio activo son los siguientes:

$$\text{ppm/hisopo} = (A_u / A_s) * (W_s * P * 1000 / D_s) / FR$$

Donde:

A<sub>u</sub>= Promedio del área del principio activo de la muestra en el cromatograma.

A<sub>s</sub>= Promedio del área del estándar de referencia en el cromatograma.

W<sub>s</sub>= Peso del estándar de referencia en mg.

P= Pureza del estándar de referencia dividido entre 100.

D<sub>s</sub>= Factor de dilución del estándar de referencia.

FR= Factor de recobro dividido entre 100.

Para la determinación de contaminación microbiana, las muestras de agua de enjuague final se analizan por el método de filtración a través de membrana en condiciones asépticas, filtrando 100 ml y se coloca la membrana en Agar cetrimida; este procedimiento se repite varias veces utilizando los siguientes medios de cultivo: Agar Verde Brillante, Agar ENDO, Agar soya Trypticaseina y Agar dextrosa Saboraud. Las placas se incuban en posición invertida a  $35 \pm 2^\circ\text{C}$ , durante 48-72 hr., excepto el Agar dextrosa saboraud el cual se incuba a  $22.5 \pm 2.5^\circ\text{C}$  durante 5 a 7 días. Se verificar la ausencia de S.aureus, Pseudomonas sp, Salmonella sp, E.coli, y la cuenta de mesófilos aerobios, hongos y levaduras.

#### 4.7 VALIDACION DEL METODO ANALITICO

A continuación se describen los elementos de validación, el proceso de las pruebas y los criterios de aceptación para llevar acabo la validación de un método analítico por HPLC<sup>1,9,31</sup>.

a) **Especificidad**; es la habilidad de detectar el analito en presencia de otros componentes que pueden estar presentes en la matriz de la muestra.

Parte experimental: se obtienen los cromatogramas individuales del diluyente, diluyente+hisopo y estándar.

Criterio de aceptación: El analito de interés debe tener suficiente resolución para ser cuantificado exactamente. No debe existir interferencia en el tiempo de retención del principio activo.

**b) Exactitud;** es el acercamiento de los resultados obtenidos por el método al valor real.

Parte experimental: Se evalúa por el método de recobro, el cual se lleva a cabo en placas de acero inoxidable de 5\*5cm<sup>2</sup> y se adiciona una cantidad conocida de principio activo(0.1 ml) y se evalúa cuanto se recupera.(Ver Anexo A). El valor obtenido se emplea como factor de recobro para el cálculo del ARL.

**c) Linealidad;** es la capacidad de un método analítico de obtener resultados que sean directamente proporcionales a la concentración del analito en un rango dado. El rango es el intervalo de concentración del analito que demuestra precisión, exactitud y linealidad.

Parte experimental: La linealidad y el rango se determinan por análisis de soluciones de diferentes concentraciones del analito en una matriz constante a niveles de concentración alrededor de la especificación. El análisis de regresión lineal de concentración vs. respuesta del analito se utiliza para determinar la pendiente, intercepto y coeficiente de correlación.

El rango de concentración se debe extender desde niveles del 50% al 150% de la especificación. Se obtiene la regresión lineal y se reporta el coeficiente de correlación.

La linealidad del método se determina por análisis de recobro (Ver anexo A) de soluciones de diferentes concentraciones del analito en una matriz constante.

Criterios de aceptación: La linealidad se define por el coeficiente de correlación. Para % Area, el límite debe ser un valor de R > 0.950.

**d) Precisión del sistema;** es una medida del grado de reproducibilidad del método operando bajo condiciones normales; es decir es el grado de similitud entre pruebas individuales cuando se aplica repetidamente el procedimiento a una muestra homogénea. La precisión de un método analítico se expresa como la desviación estándar relativa (RSD).

$$SD = \left[ \sum (X_i - \bar{X})^2 / N - 1 \right]^{1/2}$$

$$RSD = (SD / \bar{X}) * 100$$

Parte experimental: La medida de la precisión es la repetibilidad de la medida de una muestra varias veces. Para validaciones de HPLC a la medida de la precisión se le llama precisión de inyección y se expresa como el RSD de múltiples inyecciones del estándar (generalmente al 100%).

Criterios de aceptación: Para la medida de la precisión o precisión de inyección el RSD no debe exceder el 2%.

**e) Límite de Detección;** es la concentración más baja a la cual el analito puede ser detectado, pero no necesariamente cuantificado.

Parte experimental: Se preparan diluciones del analito en una matriz. Las diluciones son evaluadas hasta llegar a una concentración en la cual el analito ya no pueda ser detectado o su medida de valores inaceptables (i.e., RSD>35%). Para ello utilizamos los resultados de las curvas de linealidad.

Criterios de aceptación: se selecciona aquella concentración más baja en la cual la señal al ruido sea 3:1.

**f) Límite de Cuantificación;** es la concentración más baja del analito en una muestra que puede ser determinada con una precisión y exactitud aceptable bajo las condiciones experimentales.

Parte experimental: Se selecciona la concentración más baja por encima del límite de detección que tenga una exactitud, precisión y linealidad aceptable.

Criterios de aceptación: Se selecciona aquella concentración en la cual la señal al ruido sea 3:1 y el RSD <25%.

Una vez que todas las pruebas cumplan con los criterios de aceptación entonces el método ya está validado y por lo tanto se puede proceder a la validación de los equipos y al análisis de las muestras empleando estos.

## 4.8 CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

### 4.8.1 AGUA DE ENJUAGUE FINAL (DETERGENTE)

El agua de enjuague final debe cumplir con ciertas especificaciones; las cuales se mencionan a continuación.

ENSAYO *	ESPECIFICACION
pH	5.0-7.0
Métales pesados	<1.0 ppm
Sólidos totales	<1 mg residuo/100 ml
Cloruros	A pasar la prueba
Conductividad	<3.0 mMhos
Sustancias Oxidables	Permanece color rosa

\*USP XXIII,NF 6ª Ed. pp 339

Para el cálculo del ARL (Limite de residuo aceptable) de detergente Extran se utilizó la siguiente fórmula:

$$\text{ARL} = R / \text{Vol. agua tomado}$$

En donde el Vol. de agua tomado debe ser 1 Lt. y R son 10 mg del producto A (el que se está limpiando) / Kg. Producto B (siguiente producto a fabricarse).

#### **4.8.2 PRINCIPIO ACTIVO**

Se calculo el límite de residuo aceptable (ARL) de los principios activos, correspondientes a los peores casos de cada equipo, en base al ADI (Dosis diaria aceptable) de estos.

Las fórmulas utilizadas son :

a) Si el ADI es menor a 1 entonces :

$$\text{ARL} = \text{ADI} / \text{MDD} * \text{DUB} / \text{SSA} * \text{Area de prueba} * \text{Factor de recobro}$$

b) Si el ADI es mayor o igual a 1 entonces :

$$\text{ARL} = R * \text{Area de prueba} * \text{Factor de recobro} / \text{SSA}$$

El área de prueba es de 25 cm<sup>2</sup> y los valores de ADI, MDD, DUB y SSA se encuentran en el Anexo C,H,I, tabla 2.0 respectivamente. El factor de recobro se obtiene al validar el método analítico.

#### **4.8.3 MICROBIOLÓGICO**

Los niveles de aceptación del muestreo microbiológico, son ausencia de S.aureus, Pseudomonas sp, Salmonella sp, E.coli, hongos y levaduras.



## 5. RESULTADOS

### 5.1 VALIDACION DEL METODO ANALITICO

#### 5.1.1 ESPECIFICIDAD

Todos los métodos analíticos cumplen con el criterio de especificidad, ya que no se encontró interferencia al observar los cromatogramas, con el diluyente o con el diluyente+hisopo en el tiempo de retención de los principios activos estudiados. En el anexo M se encuentran reportados los cromatogramas de cada uno de los métodos analíticos.

#### 5.1.2 LINEARIDAD DEL SISTEMA

En cuanto a la linealidad del sistema, todos los métodos analíticos demostraron ser lineales ya que su coeficiente de correlación es  $>0.950$ . Los valores de los coeficientes de correlación encontrados se muestran en la tabla 3.0.

PRINCIPIO ACTIVO	COEFICIENTE DE CORRELACIÓN			
	CURVA 1	CURVA 2	CURVA 3	PROMEDIO
Amitriptilina	1	1	1	1
Dexametasona	0.9997	0.9992	0.9985	0.9991
Indometacina	0.9977	0.9967	0.9936	0.996
Lisinopril	0.9992	0.9331	0.9917	0.9746
Hidroclorotiazida	0.942	0.9888	0.9247	0.9518
Maleato de Enalapril	0.9995	0.9999	0.9999	0.9997
Hidroclorotiazida	0.9995	0.9999	0.9999	0.9997
Simvastatina	0.9999	0.9998	0.9994	0.9997

Tabla 3.0 Valores de Coeficiente de correlación de las tres curvas preparadas para evaluar la linealidad de los diferentes principios activos evaluados.

### 5.1.3 LINEARIDAD DEL METODO

La linealidad del método se evaluó en base a los resultados del estudio de recobro. Los métodos analíticos evaluados demostraron ser lineales ya que su coeficiente de correlación es  $>0.950$ . Los valores de los coeficientes de correlación encontrados se muestran en la tabla 4.0.

PRINCIPIO ACTIVO	COEFICIENTE DE CORRELACIÓN
Amitriptilina	0.997
Dexametasona	0.9998
Lisinopril	0.9976
Hidroclorotiazida	0.9967
Maleato de Enalapril	0.9999
Hidroclorotiazida	0.9703

Tabla 4.0 Valores de Coeficiente de correlación de la curva del estudio de recobro de algunos de los diferentes principios activos evaluados.

Como se puede observar en la tabla 4.0, faltan los datos de los coeficientes de correlación para los principios activos, Indometacina y Simvastatina; esto se debe a que cuando se llevó a cabo la validación de estos métodos, la casa matriz no solicitaba el estudio de linealidad del método de recobro.

### 5.1.4 PRECISIÓN DE INYECCIÓN

Todos los métodos analíticos cumplen con el criterio de medida de la precisión o precisión de inyección; ya que al inyectar 10 muestras de un estándar al 100% en el cromatografo se obtienen valores de RSD menores al 2.0%.

En la tabla 5.0 podemos observar los valores de RSD para cada uno de los métodos en estudio y la concentración del estándar utilizada.

PRINCIPIO ACTIVO	CONC. STD (100%)	RSD
Amitriptilina	5 ppm	0.9043
Dexametasona	10 ppm	1.38
Indometacina	100 ppm	0.89
Lisinopril	5 ppm	0.360
Hidroclorotiazida		0.249
Maleato de Enalapril	200 ppm	0.357
Hidroclorotiazida		0.652
Simvastatina	5 ppm	0.24

Tabla 5.0 Valores de RSD de 10 inyecciones del estándar a una concentración específica al 100%.

### 5.1.5 RECOBRO

En la tabla 6.0 se encuentran los valores de % de recobro en acero inoxidable de los principios activos correspondientes a los productos seleccionados como los peores casos de los equipos en validación.

PRINCIPIO ACTIVO	ppm ADICIONADAS	ppm RECUPERADAS	% RECOBRO	% RECOBRO PROMEDIO
Amitriptilina	25	24.58	60.539	82.007
	10	8.14	84.735	
	5	4.25	84.735	
	2.5	1.52	98.018	
Dexametasona	250	163.45	64.14	53.43
	100	64.75	63.53	
	25	12.39	48.63	
	10	3.82	37.44	
Indometacina	1000	793.23	78.53	74.25
		723.029	71.58	
		733.78	72.58	
Lisinopril	55	57.026	102.69	100.9
	10	12.980	116.88	
	1	0.795	71.62	
	0.5	0.624	112.39	
Hidroclorotiazida	55	46.450	83.96	78.82
	10	10.782	97.44	
	1	0.356	32.16	
	0.5	0.563	101.73	
Maleato de Enalapril	25	24.06	96.24	89.89
	10	9.30	93.02	
	5	4.34	86.75	
	2.5	2.09	83.56	
Hidroclorotiazida	25	11.49	46.42	62.14
	10	6.52	65.84	
	5	2.73	55.08	
	2	1.61	81.23	
Simvastatina	5	1.56	31.21	29.10
		1.30	26.01	
		1.52	30.50	
		1.43	28.58	
		1.46	29.18	

Tabla 6.0 Valores de % de recobro en Acero inoxidable, de los diferentes principios activos en estudio.

### 5.1.6 LIMITE DE DETECCION (LOD)

En la tabla 7.0 se muestran los valores de concentración correspondientes al LOD para cada método; en los cuales la relación con respecto a la señal al ruido en el cromatograma es 3:1 (Ver anexo N para los cromatogramas).

PRINCIPIO ACTIVO	LOD (ppm)
Amitriptilina	0.5
Dexametasona	0.1
Indometacina	0.1
Lisinopril	0.5
Hidroclorotiazida	0.5
Maleato de Enalapril	0.2
Hidroclorotiazida	0.2
Simvastatina	0.2

Tabla 7.0 Valores de LOD para los diferentes métodos

### 5.1.7 LIMITE DE CUANTIFICACIÓN (LOQ)

Corresponde a aquella concentración más baja, por encima del LOD, a la cual la desviación estándar relativa (RSD) es menor al 25% y la señal al ruido es 3:1. En la tabla 8.0 se encuentran los valores de LOQ encontrados y su RSD. En el anexo N se encuentran los cromatogramas del LOQ.

PRINCIPIO ACTIVO	LOQ (ppm)	RSD
Amitriptilina	1	4.6624
Dexametasona	1	1.9631
Indometacina	0.25	4.45
Lisinopril	1	9.7136
Hidroclorotiazida	1	10.1664
Maleato de Enalapril	1	3.2242
Hidroclorotiazida	1	2.306
Simvastatina	0.5	2.306

Tabla 8.0 Valores de LOQ para los diferentes métodos.

## 5.2 VALIDACIÓN DE LOS EQUIPOS

### 5.2.1 CUALIFICACIÓN DE LOS EQUIPOS

Los equipos de manufactura permanecieron sucios 72 hr. antes de su limpieza. Una vez limpios los equipos, se procedió a la inspección visual de los mismos, +siendo está satisfactoria, se verifico la documentación correspondiente y se procedió a la toma de muestras.

### 5.2.2 RESULTADOS DE TRAZAS DE PRINCIPIO ACTIVO

#### 5.2.2.1 LENADORA DE CÁPSULAS ZANAZI Z-25/R

ADI = 5 mg/día

ARL = R \* Area de prueba \* Factor de recobro / SSA

ARL= 720 mg/Kg \* 25 cm<sup>2</sup> \* 0.7425 / 10565.45 cm<sup>2</sup>

ARL = 1.26 ppm de Indometacina / hisopo

Nº. DE MUESTRA	LOCACION	ppm/hisopo INDOMETACINA
1	Tapa de la tolva, parte central	0.024
2 a	Tolva principal, pared	0.08
2 b	Tolva principal, base	0.05
3	Alimentador de la tolva	0.076
4 a	Tolva 1, pared del agitador	0.064
4 b	Tolva 1, Pared inferior	0.06
5 a	Tolva 2, pared del agitador	0.011
5 b	Tolva 2, Pared inferior	0.11
6 a	Tolva 3, pared del agitador	0.08
6 b	Tolva 3, Pared inferior	0.48
7 a	Canal división 1	0.83
7 b	Canal parte media	0.14
8	Matriz de expulsión	0.21
9	Recolector de polvo	0.73

Tabla 9.0 Resultados de trazas de Indometacina, el cual es el principio activo del producto Indocid cápsulas, en la encapsuladora Zanazi Z-25/R.

### 5.2.2.2 MEZCLADORA RIBBON BLENDER PM-3

ADI = 1 mg/día

ARL = R \* Area de prueba \* Factor de recobro / SSA

ARL = 2248 mg/Kg \* 25 cm<sup>2</sup> \* 0.82007 / 123794.19cm<sup>2</sup>

ARL = 0.3371 ppm de Amitriptilina / hisopo

Nº. DE MUESTRA	LOCACION	ppm/hisopo AMITRIPTILINA
1	Pared lateral izquierda de la Tina mezcladora	0.087
2	Pared Lateral derecha de la Tina mezcladora	0.087
3	Salida de la tina mezcladora	0.0517
4	Fondo de la tina mezcladora	0.0106
5	Lado izquierdo de la paleta mezcladora	0.0116

Tabla 10.0 Resultados de trazas de Amitriptilina, el cual es el principio activo del producto Tryptanol, en la Mezcladora Ribbon Blender PM-3

### 5.2.2.3 MEZCLADORA PLANETARIA COLLETTE

ADI = 0.25 mg/día

ARL = (ADI/MDD) \* (DUB/SSA) \* Area de prueba \* Factor de recobro

ARL = (0.25 / 2 unidades/día)\*(150000 tab. / 31420.91 cm<sup>2</sup>) \* 25 cm<sup>2</sup> \* 0.2910

ARL = 4.341 ppm de Simvastatina / hisopo

Nº. DE MUESTRA	LOCACION	ppm/hisopo SIMVASTATINA
1	Tapa de la Tina mezcladora	0.056
2	Pared lateral superior de la Tina mezcladora	0.031
3	Pared Lateral media de la Tina mezcladora	0.897
4	Fondo de la tina mezcladora	0.669
5	Lado izquierdo de la paleta mezcladora	0.133
6	Lado derecho de la paleta mezcladora	0.707

Tabla 11.0 Resultados de trazas de Simvastatina, el cual es el principio activo del producto Zocor, en la Mezcladora Planetaria Collette.

### 5.2.2.4 MEZCLADORA PLANETARIA HOBART

ADI = 0.2 mg/día

ARL = (ADI/MDD) \* (DUB/SSA) \* Area de prueba \* Factor de recobro

ARL = (0.2 / 1 unidades/día)\*(40000 ov. / 31420.91 cm<sup>2</sup>) \* 25 cm<sup>2</sup> \* 0.5343

ARL = 3.4 ppm de Dexametasona / hisopo

Nº. DE MUESTRA	LOCACION	ppm/hisopo DEXAMETASONA
1	Tapa de la Tina mezcladora	0.2371
2	Pared lateral superior de la Tina mezcladora	No se detectó
3	Pared Lateral media de la Tina mezcladora	0.327
4	Lado izquierdo de la paleta mezcladora	No se detectó
5	Lado derecho de la paleta mezcladora	0.321

Tabla 12.0 Resultados de trazas de Dexametasona, el cual es el principio activo del producto Decadron tabletas, en la Mezcladora planetaria Hobart.

### 5.2.2.5 HORNO DE SECADO 1

ADI = 0.25 mg/día

ARL = (ADI/MDD) \* (DUB/SSA) \* Area de prueba \* Factor de recobro

ARL = (0.25 / 1 unidades/día)\*(160000 tab. / 2417.425 cm<sup>2</sup>) \* 25 cm<sup>2</sup> \* 0.2910

ARL = 120.38 ppm de Simvastatina / hisopo \*

\* Como el valor de ARL calculado es muy alto, se estableció un valor de 10ppm de simvastatina/hisopo.

Nº. DE MUESTRA	LOCACION	ppm/hisopo SIMVASTATINA
1	Charola de secado	No se detectó
2	Entrada del ventilador	0.011
3	Pared derecha del horno	0.017
4	Pared izquierda del horno	0.364
5	Techo del horno	0.03
6	Piso del horno	0.027

Tabla 13.0 Resultados de trazas de Simvastatina, el cual es el principio activo del producto Zocor, en el Horno de secado 1.

### 5.2.2.6 HORNO DE SECADO 3

ADI = 0.2 mg/día

ARL = (ADI/MDD) \* (DUB/SSA) \* Area de prueba \* Factor de recobro

ARL = (0.2 / 1 unidades/día)\*(200000 tab. / 2417.425 cm<sup>2</sup>) \* 25 cm<sup>2</sup> \* 0.5343

ARL = 221.02 ppm de Dexametasona / hisopo \*

\* Como el valor de ARL calculado es muy alto, se estableció un valor de 10ppm de Dexametasona/hisopo.

Nº. DE MUESTRA	LOCACION	ppm/hisopo DEXAMETASONA
1	Charola de secado	0.6535
2	Techo del horno	0.167
3	Pared derecha del horno	0.156
4	Pared izquierda del horno	0.22
5	Piso del horno	0.5087

Tabla 14.0 Resultados de trazas de Dexametasona, el cual es el principio activo del producto Decadron tabletas, en el Horno de Secado 3.

### 5.2.2.7 TABLETEADORA STOKES CUB. 1 D35

ADI = 0.25 mg/día

ARL = (ADI/MDD) \* (DUB/SSA) \* Area de prueba \* Factor de recobro

ARL = (0.25 / 2 unidades/día)\*(150000 tab. / 9381.04 cm<sup>2</sup>) \* 25 cm<sup>2</sup> \* 0.2910

ARL = 14.54 ppm de Simvastatina / hisopo

Nº. DE MUESTRA	LOCACION	ppm/hisopo SIMVASTATINA
1	Matrices	0.0353
2	Plato	No se detectó
3	Pared superior de la tolva de alimentación	No se detectó
4	Fondo de la tolva de alimentación	No se detectó
5	Canaleta de bajada de la tableta (canal anterior)	No se detectó
6	Canaleta de bajada de la tableta (canal posterior)	No se detectó
7	Canaleta de bajada de la tableta (canal posterior)	No se detectó
8	Razador de polvo	0.014
9	Concavidad de la matriz	0.023

Tabla 15.0 Resultados de trazas para Simvastatina, el cual es principio activo del producto Zocor, en la Tableteadora Stokes Cub. 1 D 35.



### 5.2.2.8 TABLETEADORA STOKES CUB. 2 T6

a) Maleato de Enalapril y Degradados

ADI = 1 mg/día

ARL = R \* Area de prueba \* Factor de recobro / SSA

ARL = 340 mg/Kg \* 25 cm<sup>2</sup> \* 0.8989 / 9381.04 cm<sup>2</sup>

ARL = 0.8145 ppm de Maleato de Enalapril / hisopo

Para los degradados, DKP y Diácido, se estableció un ARL de 10 ppm/hisopo.

Nº. DE MUESTRA	LOCACION	ppm/hisopo		
		DKP	DIACIDO	ENALAPRIL
1	Canaleta de bajada de la tableta	4.591	9.938	ND
2	Concavidad de la matriz	4.319	5.235	ND
3	Plato Portamatrices	1.472	5.098	ND
4	Pared superior de la tolva de alimentación	0.66	6.434	ND
5	Fondo de la tolva de alimentación	4.824	5.676	ND

Tabla 16.0 Resultados de trazas de Maleato de Enalapril (y sus degradados DKP y Diácido), el cual es el principio activo del producto Co-Renitec, en la Tableteadora Stokes Cub.2 T6. ND: No se detectó.

b) Hidroclorotiazida

ADI = 50 mg/día

ARL = R \* Area de prueba \* Factor de recobro / SSA

ARL = 340 mg/Kg \* 25 cm<sup>2</sup> \* 0.6214 / 9381.04 cm<sup>2</sup>

ARL = 0.5630 ppm de Hidroclorotiazida / hisopo

Nº. DE MUESTRA	LOCACION	ppm/hisopo HIDROCLOROTIAZIDA
1	Canaleta de bajada de la tableta	No se detectó
2	Concavidad de la matriz	No se detectó
3	Plato Portamatrices	No se detectó
4	Pared superior de la tolva de alimentación	No se detectó
5	Fondo de la tolva de alimentación	No se detectó

Tabla 17.0 Resultados de trazas de Hidroclorotiazida, el cual es el principio activo del producto Co-Renitec, en la Tableteadora Stokes Cub.2 T6.

### 5.2.2.9 TABLETEADORA STOKES CUB.4 D16

ADI = 0.2 mg/día

ARL = (ADI/MDD) \* (DUB/SSA) \* Area de prueba \* Factor de recobro

ARL = (0.2 / 1 unidades/día)\*(250000 tab. / 9381.04 cm<sup>2</sup>) \* 25 cm<sup>2</sup> \* 0.5343

ARL = 71.2 ppm de Dexametasona / hisopo\*

\* Como el valor de ARL calculado es muy alto, se estableció un valor de 10ppm de Dexametasona/hisopo.

Nº. DE MUESTRA	LOCACION	ppm/hisopo DEXAMETASONA
1	Cara de compresión de matriz superior	No se detectó
2	Cara de compresión de matriz inferior	No se detectó
3	Concavidad de la matriz	0.827
4	Plato Portamatrices	No se detectó
5	Pared superior de la tolva de alimentación	No se detectó
6	Fondo de la tolva de alimentación	No se detectó
7	Canaleta de bajada de la tableta	0.22

Tabla 18.0 Resultados de trazas de Dexametasona, el cual es el principio activo del producto Decadron Tabletas, en la Tableteadora Stokes Cub.4 D16.

### 5.2.2.10 TABLETEADORA STOKES CUB.6 TD35

a) Lisinopril

ADI = 1 mg/día

ARL = R \* Area de prueba \* Factor de recobro / SSA

ARL = 750 mg/Kg. \* 25 cm<sup>2</sup> \* 1.009 / 4892.53 cm<sup>2</sup>

ARL = 3.87 ppm de Lisinopril / hisopo

Nº. DE MUESTRA	LOCACION	ppm/hisopo LISINOPRIL
1	Canaleta de bajada de la tableta	No se detectó
2	Concavidad de la matriz	No se detectó
3	Plato Portamatrices	No se detectó
4	Pared superior de la tolva de alimentación	No se detectó
5	Fondo de la tolva de alimentación	No se detectó
6	Cara de compresión de matriz superior	No se detectó

Tabla 19.0 Resultados de Trazas de Lisinopril, el cual es el principio activo del producto Prinzide, en la Tableteadora Stokes Cub.6 TD35.

b) Hidroclorotiazida

ADI = 50 mg/día

ARL = R \* Area de prueba \* Factor de recobro / SSA

ARL = 750 mg/Kg \* 25 cm<sup>2</sup> \* 0.7882 / 4892.53 cm<sup>2</sup>

ARL = 3.02 ppm de Hidroclorotiazida / hisopo

Nº. DE MUESTRA	LOCACION	ppm/hisopo HIDROCLOROTIAZIDA
1	Canaleta de bajada de la tableta	No se detectó
2	Concavidad de la matriz	No se detectó
3	Plato Portamatrices	No se detectó
4	Pared superior de la tolva de alimentación	No se detectó
5	Fondo de la tolva de alimentación	No se detectó
6	Cara de compresión de matriz superior	No se detectó

Tabla 20.0 Resultados de Trazas de Hidroclorotiazida, el cual es el principio activo del producto Prinzide, en la Tableteadora Stokes Cub.6 TD35.

### 5.2.3 RESULTADOS DEL AGUA DE ENJUAGUE FINAL

En el anexo J se encuentran los resultados de conductividad de las muestras y del blanco correspondientes a cada equipo. Para calcular la concentración de detergente (Extran) encontrada en los equipos, se preparó una curva de conductividad del detergente (Anexo K) y de ella obtuvimos la siguiente ecuación:

$$\text{Conductividad} = 74.187 (\text{Concentración de Detergente}) + 9.7237$$

Despejando la concentración de detergente tenemos qué:

$$\text{Concentración de Detergente} = \text{Conductividad} - 9.7237 / 74.187$$

En la tabla 21.0 se encuentran los resultados de concentración de detergente calculados que se encontraron en los equipos después de la limpieza y el valor de ARL para cada caso.

EQUIPO	CONCENTRACION EXTRAN (ppm) ENCONTRADA	ARL (ppm) DE EXTRAN
Collette	69.86	750
Hobart	189.85	381.14
Ribbon Blender	269.86	2248
Estufa 1	No se detectó	500
Estufa 3	94.85	600
Stokes 1	59.85	500
Stokes 2	No se detectó	340
Stokes 4	25.85(Tolva) No se detectó (Bajada)	560
Stokes 6	No se detectó	750
Zanazi	1.13(Dosificadores) No se detectó (Tolva)	720

Tabla 21.0 Resultados de trazas de detergente Extran (4%) encontradas en las aguas de enjuague final de los diferentes equipos en validación y su valor de ARL (Límite residual aceptable) para cada caso.

#### 5.2.4 RESULTADOS MICROBIOLÓGICOS

Ausencia de microorganismos objetables ( *Pseudomonas aeruginosa*, *E.coli*, *Salmonella* y *Staphylococcus aureus*) en todos los equipos.

Las cuentas totales de mesófilos aerobios resultaron incontables.

Ausencia de Hongos y levaduras en todos los equipos en estudio.

## 6. DISCUSION

- 1) Calificar y capacitar al personal encargado de realizar la operación de limpieza.
- 2) Utilizar el equipo de protección personal y seguridad descrito en cada uno de los procedimientos de limpieza propuestos.
- 3) Evitar la limpieza del equipo y el muestreo del mismo para fines de validación, durante la fabricación de otros productos para evitar un potencial de contaminación.
- 4) Ya que el agua purificada tiene un costo más elevado que el agua potable, se recomienda evaluar la calidad del agua potable y si está es buena utilizarla en las primeras etapas del lavado de los equipos y el enjuague final llevarlo a cabo con agua purificada, con lo cual se reducirían gastos para la empresa.
- 5) En el caso del muestreo microbiológico, sería más conveniente realizarlo con hisopos y en condiciones asépticas, para poder obtener resultados más confiables.
- 6) Sería de gran utilidad un monitoreo ambiental del área donde se encuentran los equipos de manufactura, así como un monitoreo del personal que ahí labora; ya que con ello sería más fácil identificar una fuente de contaminación.
- 7) El uso del TOC ( Análisis de Carbono orgánico total) para la determinación de detergente es más preciso que un método conductimétrico, por lo que se debe pensar en su implementación para posteriores revalidaciones.
- 8) En el Protocolo de validación de limpieza de los equipos de manufactura se debería de considerar la variabilidad del operador así como la variabilidad entre operador y operador al momento de realizar la limpieza de un equipo; ya que este resulta ser un factor importante al que no se le ha dado la importancia que requiere.

## 7. CONCLUSIONES

- 1) Los Procedimientos Normalizados de Operación propuestos, son efectivos para la limpieza de:
  - a) La Mezcladora Planetaria Collette.
  - b) La Mezcladora Planetaria Hobart.
  - c) La mezcladora Ribbon Blender PM-3
  - d) Horno de Secado #1
  - e) Horno de Secado #3
  - f) Tableteadora Stokes Cub.1 D35
  - g) Tableteadora Stokes Cub.2 T6
  - h) Tableteadora Stokes Cub.4 D16
  - i) Tableteadora Stokes Cub.6 TD35
  - j) Encapsuladora Zanazi Z-25/R.
  
- 2) El detergente Extran propuesto para la limpieza de los equipos de manufactura demuestra ser el adecuado.
  
- 3) Los resultados analíticos demuestran que siguiendo los procedimientos de limpieza propuestos no se detectan cantidades de residuos mayores a los límites de residuo calculados permisibles tanto para principio activo como para detergente. Además no se detectaron microorganismos objetables.
  
- 4) Los métodos analíticos propuestos para la determinación de trazas de principio activo cumplen con los criterios establecidos de validación; por lo que se consideran como métodos validados.
  
- 5) Los límites de alerta químico y microbiológicos establecen las acciones a tomar por los departamentos de Producción, Validación y Aseguramiento de Calidad; en caso de que el método de limpieza propuesto rebase los niveles de limpieza química y microbiológica aceptables.
  
- 6) Finalmente, se concluye que siguiendo los procedimientos de limpieza propuestos para los equipos en estudio, se elimina el riesgo de una contaminación cruzada y microbiológica de los productos elaborados en los equipos en cuestión, manteniendo así su calidad.

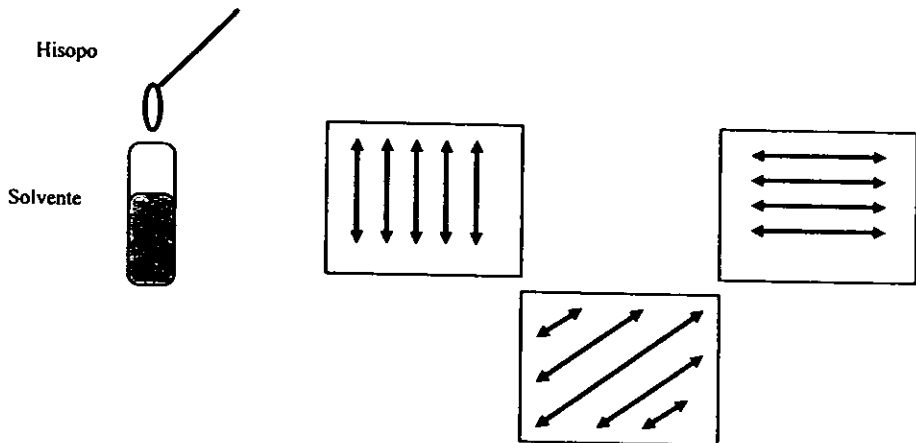
## ANEXO A

### ESTUDIO DE RECOBRO Y TECNICA DE HISOPEO

Un estudio de recobro es necesario para determinar el porcentaje de residuo que puede ser removido del equipo utilizando una técnica específica de hisopeo y extracción.

La técnica de hisopeo consiste en utilizar hisopos, que sean fácilmente manejables y que en un método analítico como HPLC presenten una línea base estable y así mismo no interfiera en el tiempo de retención de la sustancia a detectar (como hisopos de poliéster, Whatman#42 o papel filtro Gelman), los cuales son impregnados con un solvente y una de las técnicas de hisopeo más empleadas es aquella que se lleva a cabo sobre una superficie, en una área determinada en tres direcciones, como se indica en el diagrama, haciendo 10 pases en cada dirección con el hisopo humedecido con un disolvente.

Para el estudio de recobro una cantidad conocida de principio activo (generalmente 0.1ml) es adicionada en una superficie (del material en que se desea evaluar la capacidad de recobro) de área aproximadamente de  $25\text{cm}^2$  y se deja secar. Con un material para hisopar, de los anteriormente señalados, humedecido en un solvente, se pasa sobre la superficie de  $25\text{cm}^2$  utilizando la técnica de hisopeo. Los hisopos son colocados en tubos y el tratamiento de los mismos consiste en una adición de 10 ml. de diluyente (indicado por QSM). El tubo es sonificado, calentado o agitado en vortex (dependiendo del solvente) para con ello favorecer la extracción del principio activo del hisopo. Una muestra del líquido resultante se analiza utilizando un método previamente validado<sup>3,31</sup> y se evalúa el % de recobro.



## ANEXO B

### COMPUESTOS GENERALMENTE RECONOCIDOS COMO SEGUROS (GRAS) Y ADITIVOS DE ALIMENTOS APROBADOS

La siguiente lista incluye los excipientes más comunes empleados en la industria farmacéutica, los cuales han sido denominados como GRAS o aditivos de alimentos aprobados<sup>3</sup>.

#### **Sustancias GRAS :**

Metilcelulosa  
Fosfato de Calcio  
Glicerina  
Acido Sorbico  
Goma Acacia  
Estearato de magnesio  
Metilparabeno  
Cera de Caranuba

#### **Aditivos de Alimentos:**

Dióxido de Silicio coloidal  
Saborizantes naturales y sintéticos  
Polietilenglicol  
Etilcelulosa  
Metilcelulosa  
Hidroxipropilcelulosa  
Hidroxipropilmetilcelulosa  
Cera de petróleo



## ANEXO C

### TOXICIDAD DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS UTILIZADOS EN MMD MEXICO<sup>3</sup>

PRINCIPIO ACTIVO	ADI (mg/día)
Alendronato de Sodio	1
Amitriptilina	1
Carbidopa	50
Clorhidrato de Amiloride	1
Dexametasona	0.2
Dexametasona Acetato	0.2
Dexametasona Fosfato	0.2
Dexametasona TBA	0.2
Difunisal	50
Famotidina	1
Hidroclorotiazida	50
Indometacina	5
Levodopa	20
Lisinopril	1
Losartan	1
Lovastatina	0.5
Maleato de Enalapril	1
Maleato de Timolol	1
Metildopa	50
Norfloxacin	50
Simvastatina	0.25
Sulfato de Neomicina	0.3
Sulindac	10

## ANEXO D

### SOLUBILIDAD DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS UTILIZADOS EN MMD MEXICO<sup>3,25</sup>

PRINCIPIO ACTIVO	SOLUBILIDAD
Alendronato de Sodio	Lig. soluble
Amitriptilina	muy soluble
Carbidopa	Lig. soluble
Clorhidrato de Amiloride	Lig. soluble
Dexametasona	Insoluble
Dexametasona Acetato	Insoluble
Dexametasona Fosfato	fácilmente soluble
Dexametasona TBA	Insoluble
Difunisal	Insoluble
Famotidina	Insoluble
Hidroclorotiazida	Lig. soluble
Indometacina	Insoluble
Levodopa	Lig. soluble
Lisinopril	soluble
Losartan	soluble
Lovastatina	Insoluble
Maleato de Enalapril	soluble
Maleato de Timolol	muy soluble
Metildopa	poco soluble
Norfloxacina	Insoluble
Simvastatina	Insoluble
Sulfato de Neomicina	Fácilmente soluble
Sulindac	Insoluble

NOTA : Debe entenderse que la solubilidad es en agua y que se toma como base la temperatura de 25°C.

La solubilidad se expresa en los siguientes términos:

<b>TÉRMINOS</b>	<b>Cantidades aproximadas de disolventes en volumen por una parte de sustancia en masa</b>
Muy soluble	Menos de una parte
Fácilmente soluble	De 1 a 10 partes
Soluble	De 11 a 30 partes
Poco soluble	De 31 a 100 partes
Ligeramente soluble	De 101 a 1000 partes
Muy ligeramente soluble	De 1001 a 10000 partes
Insoluble	Más de 10000 partes

## ANEXO E

### MATRIZ DE SELECCIÓN DEL PEOR CASO

DEPTO	EQUIPO	PRODUCTO	PRINCIPIO	SOLUBILIDA	TOXICIDAD
Llenado	Zanazi	Indocid	Indometacina	Insoluble	5
Compresió	Stokes 1	Cozaar	Losartan pot	soluble	1
		Dolobid	Difunisal	Insoluble	50
		Fosamax	Alendronato	Lig.soluble	1
		Hyzaar	Losartan pot	soluble	1
			Hidroclorotiazida	Lig.soluble	50
		Mevacor	Lovastatina	Insoluble	0.5
		Noroxin	Norfloxacin	Insoluble	50
		Pepcid AC	Famotidina	Insoluble	1
		Pepcidine	Famotidina	Insoluble	1
		Prinzide	Lisinopril	soluble	1
			Hidroclorotiazida	Lig.soluble	50
		Sinemet	Carbidopa	Lig.soluble	50
			Levodopa	Lig.soluble	20
Zocor	Simvastatina	Insoluble	0.25		
Stokes 2	Renitec	Maleato de	soluble	1	
	Co-Renitec	Maleato de Hidroclorotiazida	soluble Lig.soluble	1 50	
Stokes 4	Decadron	Dexametasona	Insoluble	0.2	
	Diclotride	Hidroclorotiazida	Lig.soluble	50	
	Pepcid 20/40	Famotidina	Insoluble	1	
	Prinivil	Lisinopril	soluble	1	
Stokes 6	Aldomet	Metildopa	poco soluble	50	
	Dolobid	Difunisal	Insoluble	50	
	Mevacor	Lovastatina	Insoluble	0.5	
	Moduretic	Hidroclorotiazida	Lig.soluble	50	
		Amiloride HCl	Lig.soluble	1	
	Noroxin	Norfloxacin	Insoluble	50	
	Prinzide	Lisinopril	soluble	1	
		Hidroclorotiazida	Lig.soluble	50	
Sinemet	Carbidopa	Lig.soluble	50		
	Levodopa	Lig.soluble	20		
Secado	Estufa 1	Biocadren	Maleato de	muy soluble	1
		Mevacor	Lovastatina	Insoluble	0.5
		Moducren	Maleato de	muy soluble	1
			Hidroclorotiazida	Lig.soluble	50
		Pepcidine	Amiloride HCl	Lig.soluble	1
			Famotidina	Insoluble	1
Zocor	Simvastatina	Insoluble	0.25		

DEPTO.	EQUIPO	PRODUCTO	PRINCIPIO	SOLUBILIDA	TOXICIDAD
--------	--------	----------	-----------	------------	-----------

Estufa 3

Co-Renitec	Maleato de Hidroclorotiazid	soluble Liq.soluble	1 50	
Decadron	Dexametasona	Insoluble	0.2	←
Diclotride	Hidroclorotiazid	Liq.soluble	50	
Prinivil	Lisinopril	soluble	1	
Renitec	Maleato de	soluble	1	
Sinemet	Carbidopa Levodopa	Liq.soluble Liq.soluble	50 20	

Granulación Hobart

Blocadren	Maleato de	muy soluble	1	
Co-Renitec	Maleato de Hidroclorotiazid	soluble Liq.soluble	1 50	
Decadron	Dexametasona	Insoluble	0.2	←
Decadron	Dexametasona	Insoluble	0.2	←
Prinivil	Lisinopril	soluble	1	

Ribbon

Aldomet	Metildopa	poco soluble	50	
Dolobid	Difunisal	Insoluble	50	
Hydromet	Hidroclorotiazid Metildopa	Liq.soluble poco soluble	50 50	
Moduretic	Hidroclorotiazid Amiloride HCl	Liq.soluble Liq.soluble	50 1	←
Tryptanol	Amitriptilina	muy soluble	1	←

Collette

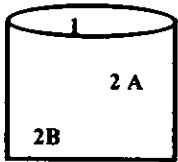
Indocid	Indometacina	Insoluble	5	
Mevacor	Lovastatina	Insoluble	0.25	←
Moducuren	Maleato de Hidroclorotiazid Amiloride HCl	muy soluble Liq.soluble Liq.soluble	1 50 1	
Noroxin	Norfloxacin	Insoluble	50	
Peppcid 20/40	Famotidina	Insoluble	1	
Prinzide	Lisinopril Hidroclorotiazid	soluble Liq.soluble	1 50	
Renitec	Maleato de	soluble	1	
Sinemet	Carbidopa Levodopa	Liq.soluble Liq.soluble	50 20	
Zocor	Simvastatina	Insoluble	0.25	←

Nota : Todos los productos señalados con una flecha corresponden a los peores casos para cada equipo; así como a aquellos productos que por experiencia de los operadores resultan los más difíciles de limpiar.

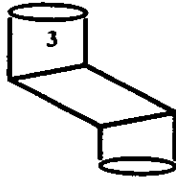
## ANEXO F

### DIAGRAMAS Y PUNTOS DE MUESTREO DE LOS EQUIPOS EN VALIDACIÓN

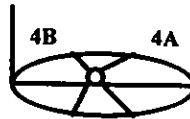
**ENCAPSULADORA ZANAZI Z-25/R**



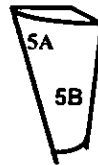
**Tolva Principal**



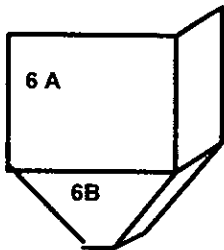
**Alimentadores**



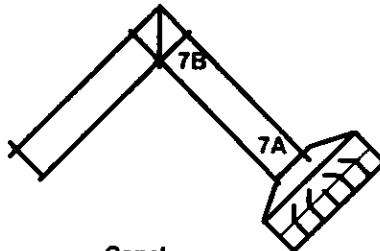
**Tolva 1**



**Tolva 2**



**Tolva 3**



**Canal**

1. Tapa de la Tolva
- 2<sup>a</sup>. Tolva Principal Pared
- 2b. Tolva Principal Base
3. Alimentador Tolva 1
- 4<sup>a</sup>. Tolva 1 Pared agitador
- 4b. Tolva 1 Pared Inferior
- 5<sup>a</sup>. Tolva 2 Pared agitador
- 5b. Tolva 2 Pared Inferior
- 6<sup>a</sup>. Tolva 3 Pared agitador
- 6b. Tolva 3 Pared Inferior
- 7<sup>a</sup>. Canal División 1
- 7b. Canal Parte media
8. Matriz de expulsión
9. Recolector de polvo

Area Superficial Total = 10,565.45 cm<sup>2</sup>

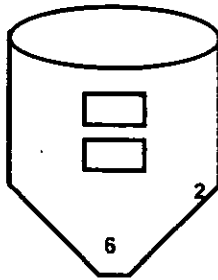
## ANEXO F

### DIAGRAMAS Y PUNTOS DE MUESTREO DE LOS EQUIPOS EN VALIDACIÓN

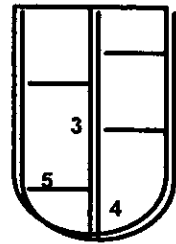
MEZCLADORA COLLETTE  
MEZCLADORA HOBART



Tapa



Olla



Mezclador

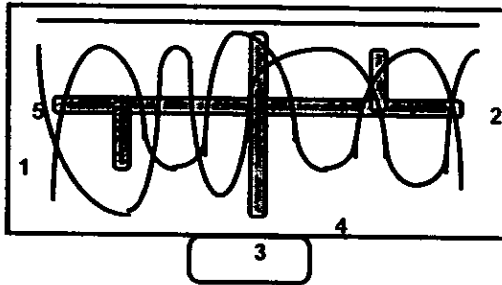
1. Tapa de la Tina Mezcladora
2. Pared Lateral Superior de la Tina Mezcladora
3. Pared Lateral media de la Paleta Mezcladora
4. Lado Izquierdo de la Paleta Mezcladora
5. Lado derecho de la Paleta Mezcladora
6. Fondo de la Tina Mezcladora

Area superficial Total = 31,420.91 cm<sup>2</sup>

## ANEXO F

### DIAGRAMAS Y PUNTOS DE MUESTREO DE LOS EQUIPOS EN VALIDACIÓN

#### MEZCLADORA RIBBON BLENDER PM-3



Mezclador

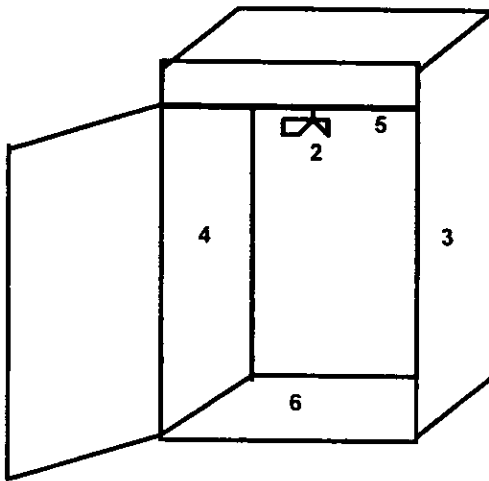
1. Pared Lateral izquierda de la Tina Mezcladora
2. Pared Lateral derecha de la Tina Mezcladora
3. Salida de la Tina Mezcladora
4. Fondo de la Tina Mezcladora
5. Lado izquierdo de la Paleta Mezcladora

Area Superficial Total = 123,794.19 cm<sup>2</sup>

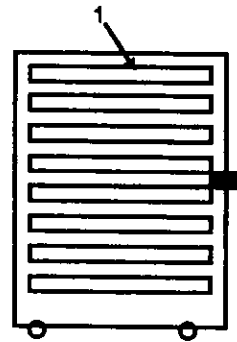
## ANEXO F

### DIAGRAMAS Y PUNTOS DE MUESTREO DE LOS EQUIPOS EN VALIDACIÓN

#### HORNO DE SECADO



Estufa



Carrito

1. Charola de Secado
2. Entrada del Ventilador
3. Pared Derecha del Horno
4. Pared Izquierda del Horno
5. Techo del Horno
6. Piso del Horno

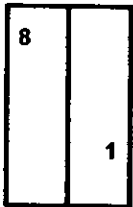
Area Superficial Total = 2,417.425 cm<sup>2</sup>



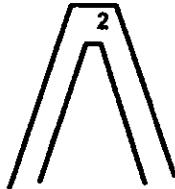
## ANEXO F

### DIAGRAMAS Y PUNTOS DE MUESTREO DE LOS EQUIPOS EN VALIDACIÓN

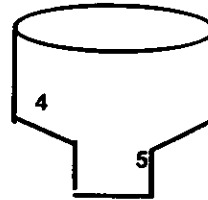
#### TABLETEADORA STOKES CUB 1 D35



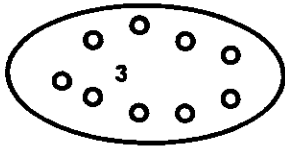
Canal 1



Canal 2



Tolva



Plato Portamatrices



Matriz

1. Canaleta de Bajada de Tableta (Canal Anterior)
2. Concavidad de Matriz.
3. Plato Portamatrices
4. Pared superior de Tolva de Alimentación
5. Fondo de Tolva de alimentación
6. Matrices
7. Razador de polvo
8. Canaleta de bajada de la Tableta ( Canal Posterior)

Area Superficial Total = 9,381.04 cm<sup>2</sup>

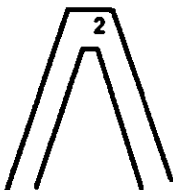
## ANEXO F

### DIAGRAMAS Y PUNTOS DE MUESTREO DE LOS EQUIPOS EN VALIDACIÓN

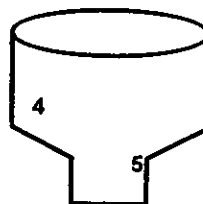
#### TABLETEADORA STOKES CUB 2 T6



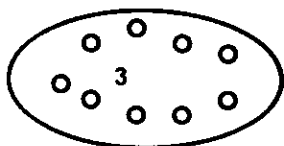
Canal 1



Canal 2



Tolva



Plato Portamatrices

1. Canaleta de Bajada de Tableta
2. Concavidad de Matriz.
3. Plato Portamatrices
4. Pared superior de Tolva de Alimentación
5. Fondo de Tolva de alimentación

Area Superficial Total = 9,381.04 cm<sup>2</sup>

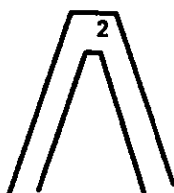
## ANEXO F

### DIAGRAMAS Y PUNTOS DE MUESTREO DE LOS EQUIPOS EN VALIDACIÓN

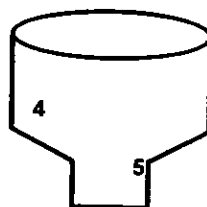
#### TABLETEADORA STOKES CUB 4 D16



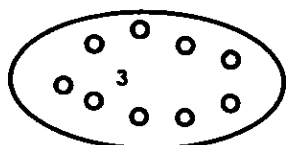
Canal 1



Canal 2



Tolva



Plato Portamatrices



Matriz

1. Canaleta de Bajada de Tableta
2. Concavidad de Matriz.
3. Plato Portamatrices
4. Pared superior de Tolva de Alimentación
5. Fondo de Tolva de alimentación
6. Cara de compresión de matriz superior
7. Cara de compresión de matriz inferior

Area Superficial Total = 9,381.04 cm<sup>2</sup>

**ANEXO G  
PROCEDIMIENTOS DE LIMPIEZA**

<b>TITULO :</b> <b>LIMPIEZA DE MEZCLADORAS COLLETTE</b>	<b>DEPARTAMENTO:</b> <b>PRODUCCION</b>
--	---

**PROPÓSITO**

Indicar los pasos a seguir para realizar la limpieza de la mezcladora Collette, para que está no represente una fuente de contaminación para los productos que se fabrican en ella.

**ALCANCE**

Es responsabilidad del operario del área de polvos y granulados cumplir con el presente procedimiento al 100%.

Es responsabilidad del Supervisor del área verificar que se cumpla el presente procedimiento y de entrenar al personal operario en su ejecución.

Es responsabilidad del área de Servicios Técnicos y Control de Calidad, el validar la efectividad del presente procedimiento.

**ANEXOS**

Ninguno

**REFERENCIAS**

Procedimiento para la preparación de Procedimientos, guía, rótulos y Formatos No.P001-02 GCC

**MATERIALES Y EQUIPO**

1. Mezcladora Collette
2. Agua Purificada
3. Detergente líquido Extran
4. Alcohol etílico al 70% (Precaución inflamable)
5. Tela espontex
6. Aspiradora

**EQUIPO DE SEGURIDAD**

1. Uniforme limpio reglamentario
2. Zapatos de seguridad
3. Fajilla de seguridad
4. Guantes de hule látex
5. Goggles
6. Mascarilla 3M para polvos y neblinas

**PROCEDIMIENTO**

**RESPONSABILIDAD**

Operador

**ACCIÓN**

1. Para la limpieza de la mezcladora Collette se deben seguir los siguientes pasos :
  1. Desmóntese el cazo, pala batidora y la goma de la tapadera de la Collette.
  2. Trasladar este equipo a la zona de lavado.
  3. Enjuagarlo con agua purificada hasta que no quede huella del producto y tallarlo con la tela espontex impregnada con solución Extran.

**ANEXO G**  
**PROCEDIMIENTOS DE LIMPIEZA**

TITULO :

**LIMPIEZA DE MEZCLADORAS COLLETTE**

DEPARTAMENTO:  
PRODUCCION

4. Enjuagar con agua purificada durante 3 minutos para eliminar los residuos del Extran.
5. Pasar una esponjita humedecida con alcohol etílico al 70% (precaución inflamable) por el interior del cazo de la mezcladora para sanitizar y dejarlo listo para ser trasladado nuevamente al área de manufactura.
6. Recoger el polvo de la parte exterior de la base de la mezcladora, paredes y suelo con una aspiradora.
7. Pasar una esponjita humedecida, por el exterior de la mezcladora.
8. Limpiar con agua la parte superior e inferior de la tapadera.
9. Observar con especial cuidado que la brida de sujeción de la batidora no quede con restos de producto.
10. Enjuagar con agua.
11. Comprobar que esté seco antes de su nuevo uso
2. Lavar con agua las paredes y suelo donde está enclavado el mezclador (Las paredes siempre que se considere necesario).
3. Terminada la limpieza, solicitar el visto bueno del supervisor y registrar la limpieza efectuada en la bitácora del equipo.

**CRITERIOS DE ACEPTACION**

Se acepta la limpieza si no se observan residuos de detergente o producto en el equipo.

**ACCIONES CORRECTIVAS**

En caso de que el equipo presente residuos de detergente o producto, repetir la limpieza como lo indica el presente procedimiento.

**ANEXO G**  
**PROCEDIMIENTOS DE LIMPIEZA**

<b>TITULO :</b> <b>LIMPIEZA DE MEZCLADORAS HOBART</b>	<b>DEPARTAMENTO:</b> <b>PRODUCCION</b>
--	---

**PROPÓSITO**

Indicar los pasos a seguir para realizar la limpieza de la maquina mezcladora Hobart, para que está no represente una fuente de contaminación para los productos que se fabrican en ella.

**ALCANCE**

Es responsabilidad del operario del área de polvos y granulados cumplir con el presente procedimiento al 100%,

Es responsabilidad del Supervisor del área verificar que se cumpla el presente procedimiento y de entrenar al personal operario en su ejecución.

Es responsabilidad del área de Servicios Técnicos y Control de Calidad, el validar la efectividad del presente procedimiento.

**DEFINICIONES**

Ninguna

**ANEXOS**

Ninguno

**MATERIALES Y EQUIPO**

1. Máquina Mezcladora Hobart
2. Agua Purificada
3. Detergente líquido Extran
4. Alcohol etílico al 70% (Precaución inflamable)
5. Fibra Scotch
6. Tela espontex
7. Aspiradora

**EQUIPO DE SEGURIDAD**

1. Uniforme limpio reglamentario
2. Zapatos de seguridad
3. Fajilla de seguridad
4. Guantes de hule látex
5. Goggles
6. Mascarilla 3M para polvos y neblinas

**PROCEDIMIENTO**

**RESPONSABILIDAD ACCIÓN**

- |          |   |
|----------|---|
| Operador | <ol style="list-style-type: none"><li>1. Para la limpieza de la mezcladora Hobart se deben seguir los siguientes pasos :<ol style="list-style-type: none"><li>1. Desmóntese del planetario, la pala batidora y la goma de la tapadera de la olla.</li><li>2. Trasladar este equipo a la zona de lavado.</li></ol></li></ol> |
|----------|---|

**ANEXO G  
PROCEDIMIENTOS DE LIMPIEZA**

TITULO :

**LIMPIEZA DE MEZCLADORAS HOBART**

DEPARTAMENTO:  
**PRODUCCION**

3. Enjuagar con agua purificada por 5 minutos y tallarlo con la fibra Scotch impregnada con solución Extran al 4% para eliminar los residuos de producto.
4. Enjuagar con agua purificada durante 5 minutos para eliminar los residuos y dar un último enjuague de un minuto con agua purificada; pasar la tela espontex impregnada con solución de alcohol etílico al 70% (precaución inflamable) para sanitizar.
5. Recoger el polvo de la parte exterior de la mezcladora, paredes y suelo (con una aspiradora solo cuando es mucho el polvo tirado)..
6. Mojar la mezcladora.
7. Tallar con fibra Scotch impregnada con la solución de Extran al 4%.
8. Enjuagar con agua purificada durante 5 minutos para eliminar los residuos del detergente y dar un último enjuague de un minuto con agua purificada; pasar la tela espontex impregnada con solución de alcohol etílico al 70% para sanitizar.
9. NOTA: Observar con especial cuidado que la brida de sujeción de la batidora no quede con restos del producto.

**LIMPIEZA DEL CUBÍCULO**

10. Lavar con agua las paredes y vidrios del cubículo.
11. Con un jalador recoger el agua y llevarla a la coladera.
12. Quitar el exceso de agua de las paredes con el jalador.
13. Secar con la tela espontex el exterior de la mezcladora.
14. Secar las paredes con un jalador provisto de una franela.
15. Comprobar que está seco antes de usar.

**LIMPIEZA DE LAS OLLAS**

16. Llevar las ollas al cubículo de limpieza.
17. Lavar el interior y el exterior, tallando con fibra y agua purificada, hasta que no se tenga evidencia del producto.
18. Tallar con la ayuda de fibra impregnada con solución Extran al 4%.
19. Enjuagar con agua purificada.
20. Sanitizar con tela espontex humedecida con solución de alcohol al 70% (precaución inflamable).
21. Inspeccionar la limpieza, solicitar el visto bueno del supervisor y registrar la limpieza del equipo en su bitácora.

En estas condiciones el equipo se encuentra listo para utilizarse en la manufactura del siguiente producto.

**CRITERIOS DE ACEPTACION**

No debe haber evidencia de producto, polvo o residuos de detergente.

**ACCIONES CORRECTIVAS**

En caso de que en la mezcladora se presenten residuos de producto, polvo o detergente, se deberá repetir el presente procedimiento de limpieza.

**ANEXO G  
PROCEDIMIENTOS DE LIMPIEZA**

**TITULO :**

**LIMPIEZA DE MEZCLADORAS RIBBON BLENDER**

**DEPARTAMENTO:  
PRODUCCION**

**OBJETIVO**

Indicar los pasos a seguir para realizar la limpieza de las máquinas mezcladoras Ribbon Blender, para que está no represente una fuente de contaminación para los productos que se fabrican en ella.

**RESPONSABILIDAD**

Es responsabilidad del operario del área de polvos y granulados cumplir con el presente procedimiento al 100%,

Es responsabilidad del Supervisor del área de polvos y granulados verificar que se cumpla el presente procedimiento y de entrenar al personal operario en su ejecución.

Es responsabilidad del área de Validación y Control de Calidad, el validar la efectividad del presente procedimiento.

**MATERIALES Y EQUIPO**

1. Máquina Mezcladora Ribbon Blender
2. Agua Potable
3. Agua Purificada
4. Solución de Extran al 4%
5. Aspiradora
6. Tela espontex
7. Fibra Scotch Brite
8. Alcohol etílico al 70%

**EQUIPO DE SEGURIDAD**

1. Uniforme limpio reglamentario
2. Cofia
3. Zapatos de seguridad
4. Fajilla de seguridad
5. Guantes de hule látex
6. Goggles
7. Mascarilla de doble cartucho para vapores

**PERIODICIDAD**

Semanal si no se utiliza la mezcladora

Después de 24 hr de haber dejado de usar la mezcladora con producto.

**PROCEDIMIENTO**

**RESPONSABILIDAD ACCIÓN**

Operador

1. Verificar que el área no se encuentre en uso y que no exista cualquier otro producto alrededor.
2. Verificar que el equipo se encuentre identificado con su etiqueta de "Equipo sucio" y que se encuentre desenergizado.
3. Aspirar la parte exterior de la tapa de la mezcladora.



**ANEXO G  
PROCEDIMIENTOS DE LIMPIEZA**

**TITULO :**

**LIMPIEZA DE MEZCLADORAS RIBBON BLENDER**

**DEPARTAMENTO:  
PRODUCCION**

4. Quitar con una aspiradora el exceso de producto en el interior de la mezcladora.
5. Con la tela espontex humedecida con solución detergente, tallar la mezcladora por dentro y por fuera durante 25 minutos cuidado de girar los listones del mezclador para una limpieza efectiva.
6. Pasar nuevamente la tela espontex por todo el equipo para remover el detergente que se hubiese secado.
7. Enjuagar con agua potable durante 10 minutos, para asegurarse de que no queden trazas de detergente.
8. Pasar la tela espontex previamente humedecida con el sanitizante alcohol etílico al 70% por el interior de la mezcladora.
9. Comprobar que todo el equipo está seco antes de su nuevo uso.
10. Terminada la limpieza, solicitar la inspección del equipo a su supervisor y registrar la limpieza del equipo en su bitácora, colocando al equipo su correspondiente etiqueta de "Equipo Limpio".

**CRITERIOS DE ACEPTACION**

Este equipo no podrá ser utilizado si se observa la presencia de partículas extrañas u otra forma de contaminación.

Tampoco se podrá utilizar si el departamento de microbiología da resultados que indiquen la presencia de bacteria Gram positivas.

**ACCIONES CORRECTIVAS**

Si se encuentran trazas de desinfectante o principio activo, partículas extrañas u otra forma de contaminación se procederá a realizar nuevamente la limpieza del equipo.

<b>ANEXO G</b>	
<b>PROCEDIMIENTOS DE LIMPIEZA</b>	
<b>TITULO :</b> <b>LIMPIEZA DE LOS HORNOS DE SECADO</b>	<b>DEPARTAMENTO:</b> <b>PRODUCCION</b>

### **PROPÓSITO**

Indicar los pasos a seguir para realizar la limpieza de los Hornos de secado, para que estos no representen una fuente de contaminación para los productos que se fabrican en ellos.

### **ALCANCE**

Es responsabilidad de los operarios del área de mezclado cumplir con el presente procedimiento.

Es responsabilidad del Supervisor del área de polvos y granulados verificar que se cumpla el presente procedimiento, así como proporcionar la capacitación del mismo.

Es responsabilidad del área de Servicios Técnicos y Control de Calidad, el validar la efectividad del presente procedimiento.

### **REFERENCIAS**

Procedimiento para la preparación de Procedimientos, Guías, Rótulos y Formatos No.P00-03 GCC.

### **MATERIALES Y EQUIPO**

1. Solución de Extran al 4%
2. Agua Purificada
3. Alcohol etílico al 70% (Precaución inflamable)
4. Tela espontex
5. Aspiradora

### **EQUIPO DE SEGURIDAD**

1. Uniforme limpio reglamentario
2. Zapatos de seguridad
3. Fajilla de seguridad
4. Guantes de hule látex
5. Goggles
6. Mascarilla 3M para polvos y neblinas

### **PROCEDIMIENTO**

#### **RESPONSABILIDAD    ACCIÓN**

Operador

1. Colocarle una etiqueta de "Equipo sucio".
2. Con una aspiradora, eliminar el exceso de polvo presente en la parte interior del horno y cubrir los controles eléctricos y el graficador con una bolsa de polietileno.
3. Transportar el carro charolero al cuarto de lavado en donde se enjuaga con agua purificada durante dos minutos, para eliminar el exceso de polvo contenido.
4. Tallar el carro y charolas con solución de Extran al 4% ayudándose con Fibra Scotch.

**ANEXO G  
PROCEDIMIENTOS DE LIMPIEZA**

TITULO :

**LIMPIEZA DE LOS HORNOS DE SECADO**

DEPARTAMENTO:  
**PRODUCCION**

5. Enjuagar carro y charolas con agua purificada durante 2 minutos para eliminar los residuos de detergente. Dejar escurrir antes de meterlos nuevamente al Horno.
6. Pasar por las superficies del carro y charolas una esponja humedecida con alcohol al 70% (precaución inflamable) para sanitizar.
7. Tallar las superficies internas del horno con fibra Scotch brite humedecida con la solución detergente Extran al 4%.
8. Pasar una tela esponja humedecida con agua purificada, por el exterior e interior del horno para eliminar todo el detergente y enjuagarla con agua purificada. Repetir este paso tres veces, humedeciendo y enjuagando la tela esponja, para eliminar el detergente.
9. Comprobar visualmente que no queden restos de producto.
10. Por ultimo pasar la tela esponja previamente humedecidas con agua purificada limpia, por las superficies del horno.
11. Comprobar que estén secos, el horno, carro y charolas antes de su uso.
12. Inspeccionar el equipo ya una vez limpio comprobar que no queden huellas del producto.
13. Solicitar al supervisor del área de polvos y granulados que verifique y de el visto bueno ala limpieza de hornos y posteriormente registrarla en la bitácora.
14. Cubrir totalmente el carro charolero y charolas del equipo con una bolsa de polietileno.
15. Colocar la identificación de "equipo limpio" al horno.

**CRITERIOS DE ACEPTACION**

Cuando se trate de limpieza total no deberán existir residuos del producto o detergente en el total de los hornos.

**ACCIONES CORRECTIVAS**

En caso de que los hornos presenten residuos del producto anterior o polvo, se deberá repetir el procedimiento de limpieza.

**ANEXO G  
PROCEDIMIENTOS DE LIMPIEZA**

<b>TITULO :</b> <b>LIMPIEZA DE LA MAQUINA TABLETEADORA STOKES</b>	<b>DEPARTAMENTO:</b> <b>PRODUCCION</b>
--	---

**PROPÓSITO**

Indicar los pasos a seguir para realizar la limpieza de las maquinas Tableteadoras Stokes, para que éstas no representen una fuente de contaminación para los productos que en ellas se compriman.

**ALCANCE**

Aplica a los operadores del área de Tabletas para cumplir con el presente procedimiento.

Es responsabilidad del Supervisor del área de tabletas, verificar que se cumpla el presente procedimiento y de entrenar al personal operario en su ejecución.

Es responsabilidad del área de Servicios Técnicos y Control de Calidad, el validar la efectividad del presente procedimiento.

**MATERIALES Y EQUIPO**

1. Máquina Tableteadora Stokes
2. Agua Purificada
3. Solución Extran al 4%
4. Alcohol etílico al 70% (Precaución inflamable)
5. Fibra Scotch
6. Aspiradora
7. Tela espontex
8. Grasa grado Alimenticio

**EQUIPO DE SEGURIDAD**

1. Uniforme limpio reglamentario
2. Zapatos de seguridad
3. Fajilla de seguridad
4. Guantes de hule látex
5. Goggles
6. Mascarilla 3M para polvos y neblinas

**DEFINICIONES**

1. Limpieza profunda: Se efectuará de acuerdo al presente procedimiento en cada cambio de producto y/o después de 5 lotes del mismo producto.

2. Limpieza Superficial: Se efectuara entre lote y lote del mismo producto.

En limpieza superficial, se limpiaran con la tela espontex con solución de alcohol etílico al 70%, lo punzones superiores e inferiores, sin desmontarlos de la maquina. Se limpiaran las partes externas de la maquina con tela espontex previamente humedecida con alcohol etílico al 70%(precaución inflamable).

**PROCEDIMIENTO**

**RESPONSABILIDAD ACCIÓN**

- Operador del área                      DESARMADO Y LAVADO
1. Desenergizar el equipo.

**ANEXO G  
PROCEDIMIENTOS DE LIMPIEZA**

TITULO :

**LIMPIEZA DE LA MAQUINA TABLEADORA STOKES**

DEPARTAMENTO:  
PRODUCCION

2. Verificar que la máquina se encuentre desconectada y con su tarjeta de identificación de "Equipo sucio".
3. Aspirar la tableteadora para eliminar el exceso de polvo.
4. Cubrir el motor, contacto y cajas de conexiones con bolsas de polietileno.
5. Verificar que no exista polvo en la tolva de alimentación.
6. Desmontar las tolvas, las cajas de la salida de las tabletas, surtidores de polvo y llevarlos al área de lavado, lavarlos dos veces en la tarja de lavado enjuagando primero con agua purificada durante un minuto y posteriormente tallar dos veces con solución de Extran al 4% utilizando una fibra Scotch brite y enjuagar durante dos minutos. Hacer un último enjuague con agua purificada.
7. En la tableteadora eliminar con ayuda de la aspiradora, el exceso de polvo que se haya acumulado durante la compresión entre los punzones superiores y las matrices.
8. Desmontar los punzones superiores y limpiarlos con manta de cielo impregnada de grasa grado alimenticio y depositarlos en su caja porta punzones y seguir el procedimiento para control de punzones.
9. Nota: Los punzones superiores e inferiores y matrices se limpian antes de su uso sanitizandolos con solución de alcohol al 70% (precaución inflamable) posteriormente se lubrican con grasa grado alimenticio. Es importante lubricar los punzones antes de su uso.
10. Desmontar la tapa que sirve de guía a los punzones inferiores (soporte de distribuidos) y aspirar el exceso de polvo accionando manualmente al volante de la tableteadora para que vaya girando y se elimine bien el polvo. Quitar cada uno de los punzones inferiores limpiándolos con manta de cielo impregnada de grasa grado alimenticio y guardarlos en la caja correspondiente.
11. Lavar dos veces, el plato de la corona de la tableteadora utilizando una fibra Scotch brite con Extran al 4% y eliminarlo con tela espontex humedecida en agua purificada pasando cuatro veces la tela sobre el plato. Sanitizar el plato con tela espontex humedecida con solución de alcohol al 70% (precaución inflamable).
12. Quitar la bolsa de polietileno al motor, contactos y cajas de conexiones y limpiar con tela espontex humedecida con la solución de Extran.

**SANITIZACION**

13. Armar el equipo para el próximo producto.
14. Ensamblar las matrices y sanitizarlas con tela espontex humedecida con alcohol etílico al 70% (precaución inflamable), frotar el interior de las matrices y las superficies del plato que estén en contacto directo con el producto.

**ANEXO G  
PROCEDIMIENTOS DE LIMPIEZA**

TITULO :

**LIMPIEZA DE LA MAQUINA TABLETEADORA STOKES**

DEPARTAMENTO:  
PRODUCCION

15. Continuar con la preparación de los punzones superiores e inferiores para el montaje, aplicando aceite grado alimenticio a la parte de deslizamiento y sanitizando la cara de compresión con tela espontex limpia humedecida en solución de alcohol etílico al 70% (precaución inflamable).
16. Colocar los rascadores de polvo y tolvas, previamente sanitizados con tela espontex limpia impregnada con alcohol al 70% (precaución inflamable), como en las operaciones anteriores. Finalizar el montaje de las guardas y realizar una lubricación general cuidando de limpiar el exceso de lubricante que escurra después de cada aplicación.
17. Cubrir las tolvas, corona y toda la máquina con una bolsa de polietileno para evitar contaminación.
18. Terminar la limpieza, solicitar el visto bueno del supervisor y registrar la limpieza en la bitácora de uso de equipo colocando su etiqueta de identificación correspondiente de "Equipo limpio".

**CRITERIOS DE ACEPTACION**

La tableteadora no deberá ser utilizada si presenta residuos del producto, Extran o cualquier otra forma de contaminación ( pelusa, polvo etc....)

**ACCIONES CORRECTIVAS**

En caso de que el equipo presente no cumpla con el criterio de aceptación, repetir la limpieza como lo indica el presente procedimiento.

**ANEXO G  
PROCEDIMIENTOS DE LIMPIEZA**

TITULO :

**LIMPIEZA DE LA MAQUINA  
ENCAPSULADORA ZANAZI Z-25/R**

DEPARTAMENTO:  
PRODUCCION

**OBJETIVO**

Indicar los pasos a seguir para realizar la limpieza de la maquina encapsuladora Zanazi, para que está no represente una fuente de contaminación para los productos que se manejan en ella.

**RESPONSABILIDAD**

Es responsabilidad del operario del área de cápsulas cumplir con el presente procedimiento.

Es responsabilidad del Supervisor del área de polvos y granulados verificar que se cumpla el presente procedimiento y de entrenar al personal operario en su ejecución.

Es responsabilidad del área de Validación y Control de Calidad, el validar la efectividad del presente procedimiento.

**MATERIALES Y EQUIPO**

1. Solución de Extran al 4%
2. Alcohol etílico al 70%
3. Agua Potable
4. Agua Purificada
5. Escobillón
6. Aspiradora
7. Tela espontex
8. Charola de plástico

**EQUIPO DE SEGURIDAD**

1. Uniforme limpio reglamentario
2. Cofia
3. Zapatos de seguridad
4. Fajilla de seguridad
5. Guantes de hule látex
6. Lentes de seguridad o Goggles
7. Respirador de doble cartucho para vapores
8. Protección auditiva

**PROCEDIMIENTO**

**RESPONSABILIDAD ACCIÓN**

Operador

1. Verificar que el área no se encuentre en uso y que no se encuentren cápsulas en buen estado o algún lote de Indocid alrededor.
2. Verificar que el equipo se encuentre desconectado y cuenta con su etiqueta de "Equipo sucio".
3. Quita las matrices inferiores y superiores, las boquillas dosificadoras, los juegos de varillas, el deposito superior del granulado, el distribuidos de cápsulas, las matrices de expulsión final, los depósitos inferiores del granulado y las mangueras de la encapsuladora. Las deposita en una charola de plástico y las traslada al cuarto de lavado.

<b>ANEXO G</b>	
<b>PROCEDIMIENTOS DE LIMPIEZA</b>	
<b>TITULO :</b>  <b>LIMPIEZA DE LA MAQUINA ENCAPSULADORA ZANAZI Z-25/R</b>	<b>DEPARTAMENTO:</b> <b>PRODUCCION</b>

4. Aspira con la ayuda de una aspiradora el polvo sobrante tanto de los dosificadores como de la superficie de la encapsuladora.
5. Enjuaga con agua potable tibia durante un minuto, las matrices inferiores y superiores, boquillas dosificadoras, juegos de varillas, depósitos inferiores del granulado y mangueras que forman el equipo y sumerjirlas dentro de una solución jabonosa de Extran al 4%.
6. Lava con escobillon y tela espontex humedecidos con las solución jabonosa de Extran, las matrices inferiores y superiores, los embudos dosificadores,, todos los juegos de varillas, el deposito superior del granulado, el distribuidor de cápsulas, las matrices de expulsión final, los depósitos inferiores del granulado y las mangueras que se encuentran reposando en la solución jabonosa de Extran hasta asegurarse que no quede residuo del producto.
7. Enjuaga con agua potable durante cinco minutos cada una de las piezas que se lavaron.
8. Da un ultimo enjuague durante un minuto con agua purificada a las piezas del equipo que se lavaron.
9. En el caso de las agujas, se lavaran con la solución de alcohol etilico al 70%.
10. Los dosificadores se lavan con solución de Extran rociándolas con un atomizador y enjuagando con la solución de alcohol etilico al 70%.
11. (precaución mezcla inflamable).
12. Lavar la máquina frotando con un escobillón y tela espontex humedecida en una solución jabonosa de Extran al 4%.
13. Limpiar la máquina con alcohol etilico al 70% y secarla.
14. Arma la máquina encapsuladora con las matrices inferiores y superiores, boquillas dosificadoras, juegos de varillas, depósito superior del granulado, distribuidor de cápsulas, matrices de expulsión final, depósitos inferiores del granulado y mangueras.
15. Efectúa la limpieza del área según lo establecido en el procedimiento de limpieza del área de manufactura y acondicionamiento de tabletas, polvos y cápsulas (TAB-017-00).
16. Terminada la limpieza solicitar el visto bueno del supervisor y registrar la limpieza efectuada en la bitácora de uso del equipo colocando su etiqueta de identificación correspondiente de "Equipo limpio".
17. Cubre con bolsas de polietileno el equipo limpio.

#### **CRITERIOS DE ACEPTACION**

La encapsuladora no deberá ser utilizada si presenta residuos del producto o de solución jabonosa de Extran.

#### **ACCIONES CORRECTIVAS**

Si la máquina Zanazi presenta solución jabonosa de Extran, de producto o cualquier otra sustancia que indique contaminación se deberá repetir el presente procedimiento.



## ANEXO H

### VALORES DE MMD (MAXIMA DOSIS DIARIA) DE PRODUCTOS FABRICADOS EN MMD<sup>26</sup>

PRODUCTO	MMD (UNIDADES/DÍA)
Aldomet	3
Blocadren	1
Clinoril	2
Co-Renitec	1
Cozaar	1
Decadron Ovulos	1
Decadron Tabletas	2
Diclotride	1
Dolobid	2
Fosamax	1
Hydromet	2
Hyzaar	1
Indocid cápsulas	2
Mevacor	1
Moducren	1
Moduretic	1
Noroxin	2
Pepcid 20/40	1 de 40 mg
Pepcid AC	1
Pepcidine	1
Prinivil	1
Prinzide	1
Renitec	2
Sinemet	1
Tryptanol	3
Zocor	2

**ANEXO I****VALORES DE DUB (UNIDADES DE DOSIFICACION POR LOTE)**

<b>PRODUCTO</b>	<b>TAMAÑO DE LOTE</b>	
	<b>Kg</b>	<b>Unidades</b>
Aldomet	343.6	1,000,000
Blocadren	50	160,000
Clinoril	45	125,000
Co-Renitec	60	200,000
Cozaar	75	500,000
Decadron Ovulos	38.114	40,000
Decadron Tabletas	37.46	400,000
Diclotride	43	400,000
Dolobid	221.4	270,000
Fosamax	100	1,000,000
Hydromet	340	800,000
Hyzaar	75	300,000
Indocid cápsulas	72	300,000
Mevacor	60.153	300,000
Moducren	55.592	300,000
Moduretic	288.15	1,200,000
Noroxin	75	150,000
Pepcid 20/40	62	300,000
Pepcid AC	50	300,000
Pepcidine	62.01	300,000
Prinivil	56	250,000
Prinzide	56.25	250,000
Renitec	60	300,000
Sinemet	95	250,000
Tryptanol	185.85	1,500,000
Zocor	61	500,000

## ANEXO J

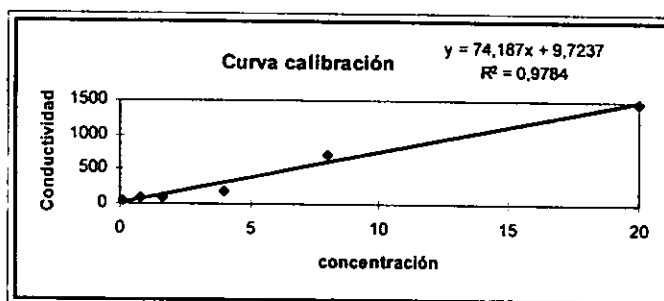
### RESULTADOS DE AGUA DE ENJUAGUE (Conductividad)

<b>EQUIPO</b>	<b>MUESTRA (mMhos)</b>	<b>BLANCO (mMhos)</b>	<b>MUESTRA-BLANCO (mMhos)</b>
Collette	150	80	70
Hobart	270	80	190
Ribbon Blender	350	80	270
Estufa 1	70	70	0
Estufa 3	275	80	195
Stokes 1	150	90	60
Stokes 2	70	80	0
Stokes 4	94 Tolva 68 Bajada	68	26 Tolva 0 Bajada
Stokes 6	70	80	0
Zanazi	95.1 Dosificadores 2.4 Tolva	1.3	93.8 Dosificadores 1.1 Tolva

## ANEXO K

### CURVA DE CALIBRACIÓN CONDUCTIMETRICA DE DETERGENTE (EXTRAN 4%)

Concentración de Extran (ppm)	Conductividad de Muestra (mMhos)	Blanco (mMhos)	Muestra-Blanco (mMhos)
20	1474	1.05	1472.95
8	724	1.05	722.95
4	177	1.05	175.95
1.6	101.6	1.05	100.55
0.8	89.1	1.05	88.05
0.1	58.4	1.05	57.35



$$\text{Conductividad} = 74.187 (\text{Concentración}) + 9.7237$$

$$\text{Concentración} = \frac{\text{Conductividad} - 9.7237}{74.187}$$

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

**OPERACIONES DE CALIDAD  
CLEANING VALIDATION  
EMPAQUE ZANAZI Z-25/R**

**ANEXO L**

**PROTOCOLO DE VALIDACION DE LIMPIEZA**

**M E M O**

**TO :** PRODUCCION  
ASEGURAMIENTO DE CALIDAD  
SERVICIOS TÉCNICOS  
CONTROL DE CALIDAD  
MANTENIMIENTO

**FROM :** Ingeniero de Validación

**DATE :**

**SUBJECT :** **APROBACION DEL PROTOCOLO DE VALIDACION DE LIMPIEZA DE LA LLENADORA DE CÁPSULAS ZANAZI.**

Anexo encontrarán el protocolo de validación de limpieza número CV97-002 para la llenadora de cápsulas Zanazi.

Favor de revisar y firmar de conformidad en el espacio designado.

Ingeniero de Validación

Gerente de Producción México _____	Date _____
Gerente de Control de Calidad México _____	Date _____
Gerente de Aseguramiento de Calidad México _____	Date _____
Gerente de Servicios Técnicos México _____	Date _____
Gerente de Ingeniería (Mantenimiento) México _____	Date _____

**EQUIPO DE VALIDACION:**

México Supervisor de Producción _____	Date _____
México Supervisor de Control Químico _____	Date _____
México Químico Analista _____	Date _____
México Supervisor de Microbiología _____	Date _____

**OPERACIONES DE CALIDAD  
CLEANING VALIDATION  
EMPAQUE ZANAZI Z-25/R**

**1. OBJETIVO**

Verificar y documentar que el procedimiento de limpieza para la llenadora de cápsulas Zanazi, es capaz de reducir los niveles de contaminación del principio activo y detergente por debajo de niveles predeterminados, asegurando la integridad del producto al evitar la "contaminación-cruzada" o adulteraciones del mismo en el caso de que el equipo sea usado para el mismo producto.

**2. ANTECEDENTES**

2.1 El programa de validación de limpieza se definió seleccionando el "caso más difícil" tomando como base los siguientes parámetros y los productos manufacturados en el equipo:

- a) Toxicidad del principio activo (ADI\*).
- b) Solubilidad en agua del principio activo.

\* mg/día a los que una persona puede estar expuesto sin presentar respuesta farmacológica.

**Empaque : Llenadora de cápsulas Zanazi**

**Matriz: Principio activo/producto/solubilidad/Toxicidad**

PRODUCTO	PRINCIPIO ACTIVO	SOLUBILIDAD EN AGUA	TOXICIDAD ADI (mg / día)
Indocid cápsulas	Indometacina	Insoluble	5

Tamaño del lote:                    **72 Kg.**  
  **300,000 cápsulas**  
Material de construcción:        **Acero Inoxidable**

**2.2 DESCRIPCION DEL PROCEDIMIENTO DE LIMPIEZA**

SOP No. TAB-011-00     *(Ver anexo I).*

**3. PLAN DE VALIDACIÓN**

**3.1 Evaluación del equipo**

El equipo, para poder ser validado se deja sucio un lapso de 72 horas antes de proceder a su limpieza.

**A) Inspección visual**

Una vez que se concluyó la limpieza del equipo, verificar el registro de aprobación y firma.

Este punto es crítico para demostrar la limpieza del equipo.

El personal de Control de Calidad, debe verificar la ausencia de residuos de producto, detergente, agua u otra forma de contaminación.

Si este punto es satisfactorio, se procede al muestreo del equipo.

**OPERACIONES DE CALIDAD  
CLEANING VALIDATION  
EMPAQUE ZANAZI Z-25/R**

**B) Plan de muestreo**

En el anexo II, se muestra un dibujo del equipo con los puntos a muestrear.

Para evaluar la limpieza total del equipo, se toman muestras del enjuague final.

Los puntos de muestreo se eligen tomando en cuenta la posibilidad de que el producto se adhiera a la superficie a si es fácil acceso para su limpieza.

**B.1) Agua de enjuague final**

Se recolecta aproximadamente 1 litro de agua del enjuague final, y se analizan los siguientes parámetros farmacológicos:

- Cloruros
- Metales pesados
- Sólidos totales
- pH
- Sustancias oxidables
- Conductividad

**B.2) Muestreo por el método de hisopos**

Una vez que se tomó el agua de enjuague final y la inspección visual es satisfactoria, se toman las muestras correspondientes por el método de hisopos. *Ver anexo III.*

Las muestras son analizadas por el Laboratorio de Control de Calidad para determinar trazas del principio activo ( Indometacina ). *Ver Anexo III (Procedimientos de Muestreo SOP No. GST-007-00).*

NUMERO DE MUESTRA	LOCACION
1	Tapa de la tolva, parte central
2	Tolva principal, pared y base
3	Alimentador de la tolva 1
4	Tolva 1, pared inferior y pared del agitador
5	Tolva 2, pared inferior y pared del agitador
6	Tolva 3, pared inferior y pared del agitador
7	Canal de división 1 y parte media
8	Matriz de expulsión
9	Recolector de polvo

**3.2 Recobro**

Para determinar la capacidad del procedimiento de muestreo con la finalidad de detectar residuos del principio activo, se realiza el análisis de recobro en placas de acero inoxidable de 25 cm<sup>2</sup>; y este resultado es usado como un factor de corrección para determinar la cantidad de principio activo en el equipo ( si está presente).

**OPERACIONES DE CALIDAD  
CLEANING VALIDATION  
EMPAQUE ZANAZI Z-25/R**

**3.3 Métodos analíticos**

El agua de enjuague final se analiza conforme a las especificaciones de la USP XXX y la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos Sexta Edición (pp 339).

El análisis para las trazas de Indometacina se realiza con un método de HPLC validado.

**3.4 Tiempo de contacto del producto con el equipo de manufactura.**

Una vez que se llevó a cabo la operación normal de llenado, el equipo permanece sucio durante 72 horas antes de proceder a su limpieza.

**4. CRITERIOS DE ACEPTACIÓN**

ENSAYO	ESPECIFICACION
Agua de enjuague *	
pH	5.0 - 7.0
Metales Pesados	< 1.0 ppm
Sólidos totales	<1 mg residuo/100 ml
Cloruros	A pasar prueba
Conductividad	< 3.0 micro Mhos
Indometacina **	ARL = 1.26 mg/hisopo

\* USP XXIII, NF 6a. Edición pp 339

\*\* Basado en un área de 25 cm<sup>2</sup> ajustada por el % de recobro.

**4.1 Recobro**

Superficie : Acero Inoxidable

Principio Activo : Indometacina

Recobro: 74.25 %

**5. INFORMACIÓN ADICIONAL**

- Si los resultados de la validación no son satisfactorios, el departamento de Producción deberá modificar su procedimiento de limpieza.
- Para satisfacer los requerimientos de validación, el estudio se realizará una vez, debiéndose obtener resultados aceptables.
- Cualquier modificación al protocolo de validación, deberá notificarse en el reporte final.

**6. CAMBIOS**

Los departamentos de Aseguramiento de Calidad y Servicios Técnicos deben ser notificados de cualquier cambio realizado al equipo, procedimiento de limpieza o proceso de manufactura, por parte de Ingeniería (Mantenimiento y Producción) para evaluar el impacto de éstos en el estudio de validación.

**6.1 Cambios menores**

No tienen un impacto relevante por lo cual no se requiere que sean validados. Sin embargo, pueden requerirse estudios adicionales.

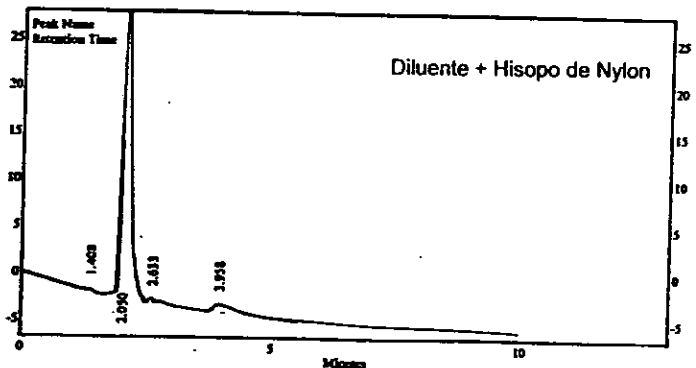
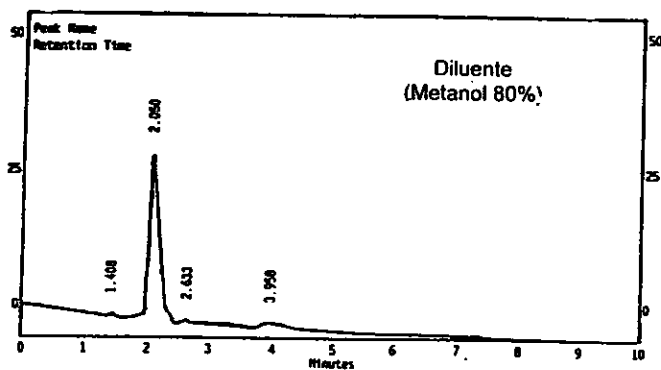
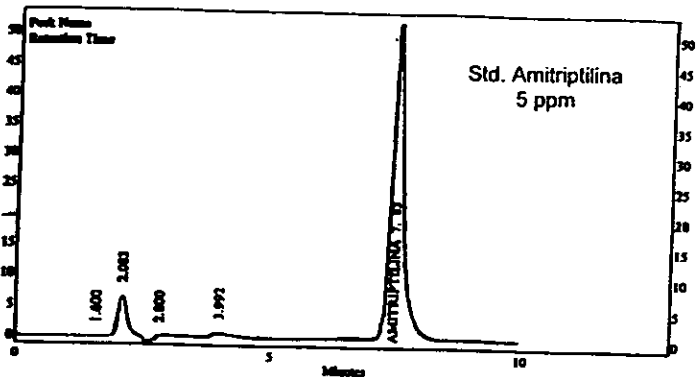
**6.2 Cambios mayores**

Cambios que no son representativos del esquema de validación.  
Requieren ser validados



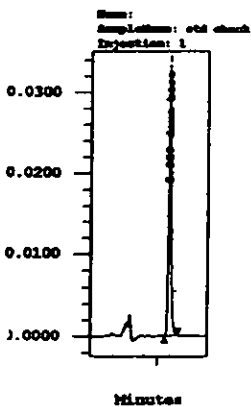
ANEXO M  
CROMATOGRAMAS DE LA PRUEBA DE ESPECIFICIDAD

AMITRIPTILINA

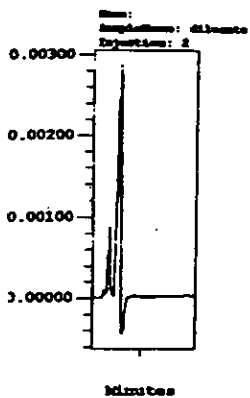


ANEXO M  
CROMATOGRAMAS DE LA PRUEBA DE ESPECIFICIDAD

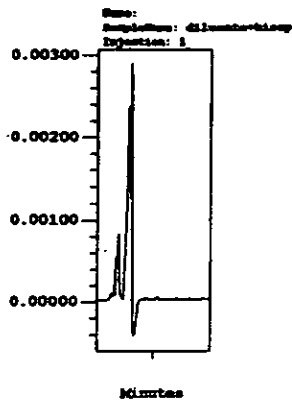
DEXAMETASONA



Std. Dexametasona  
10 ppm

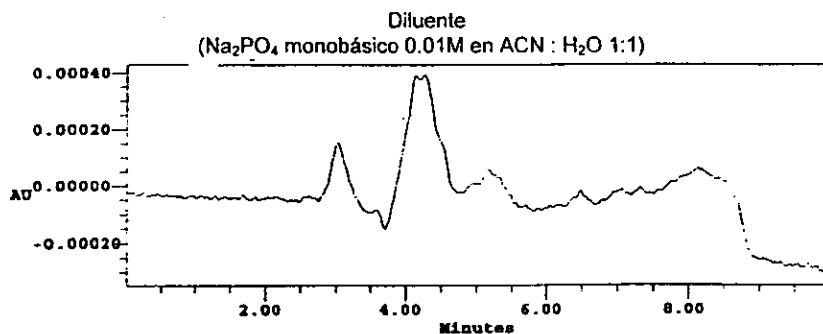
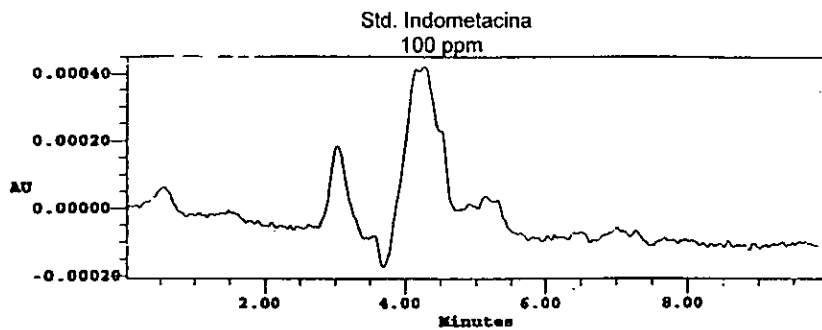
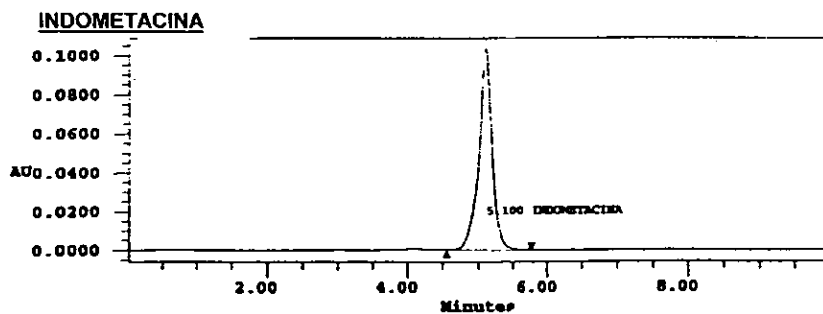


Diluyente  
(Metanol : Agua 1:2)



Diluyente + Hisopo de Nylon

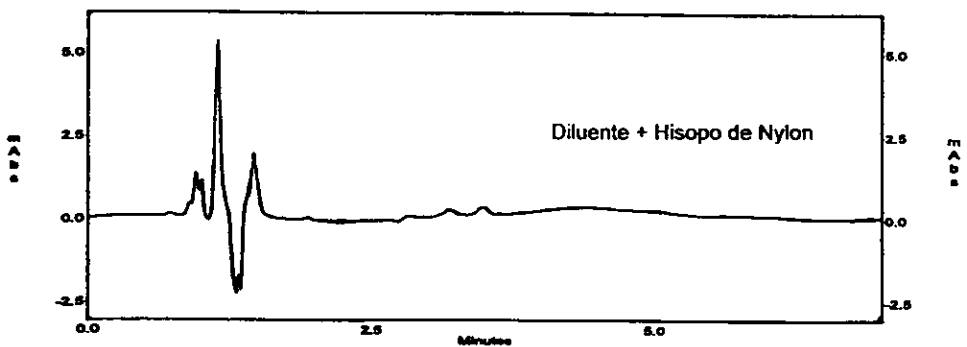
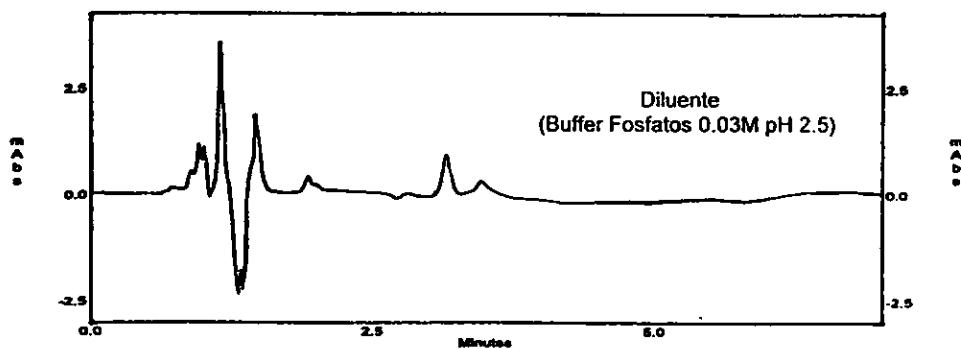
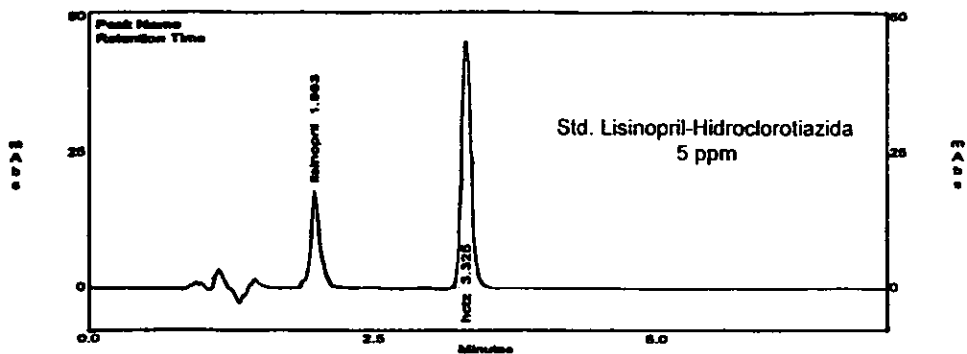
ANEXO M  
CROMATOGRAMAS DE LA PRUEBA DE ESPECIFICIDAD



Diluyente + Hisopo de Nylon

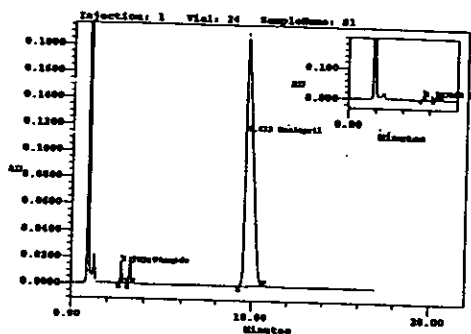
ANEXO M  
CROMATOGRAMAS DE LA PRUEBA DE ESPECIFICIDAD

LISINOPRIL-HIDROCLOROTIAZIDA

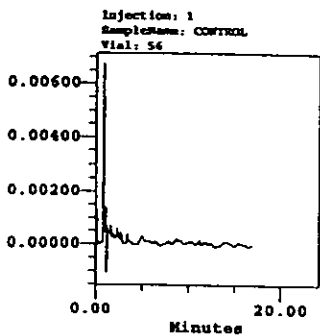


ANEXO M  
CROMATOGRAMAS DE LA PRUEBA DE ESPECIFICIDAD

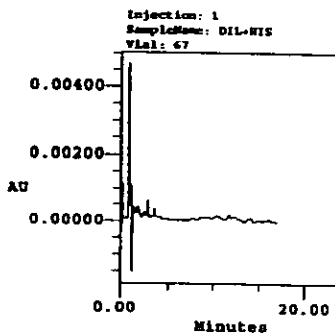
MALEATO DE ENALAPRIL



Std. Maleato de Enalapril  
200 ppm



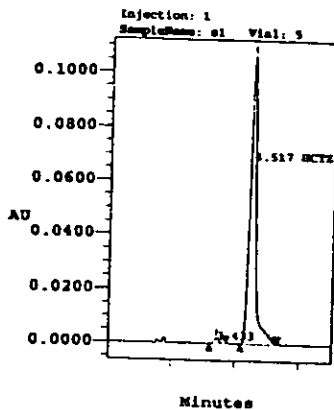
Diluyente  
(Buffer  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  0.001M pH 2.0)



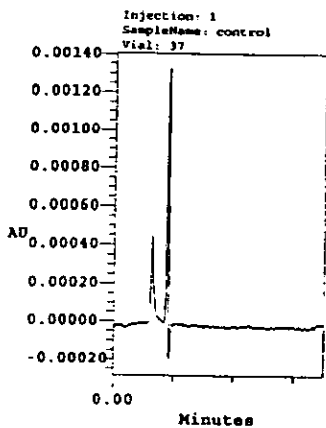
Diluyente + Hisopo de Nylon

ANEXO M  
CROMATOGRAMAS DE LA PRUEBA DE ESPECIFICIDAD

HIDROCLOROTIAZIDA



Std. Hidroclorotiazida  
200 ppm



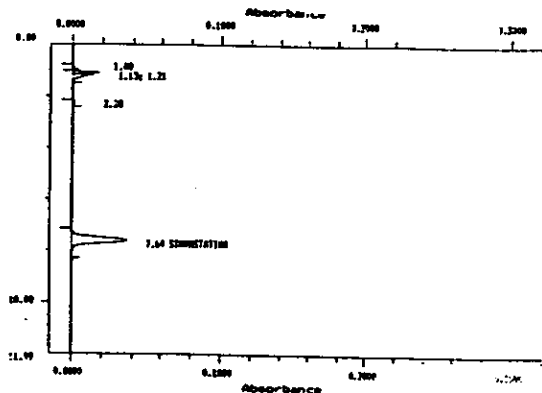
Diluyente  
(Buffer  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  0.01M pH 2.0)



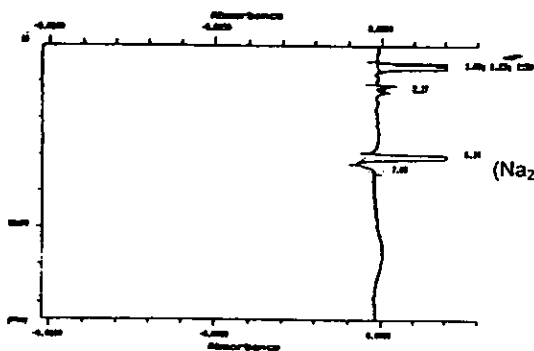
Diluyente + Hisopo de Nylon

ANEXO M  
CROMATOGRAMAS DE LA PRUEBA DE ESPECIFICIDAD

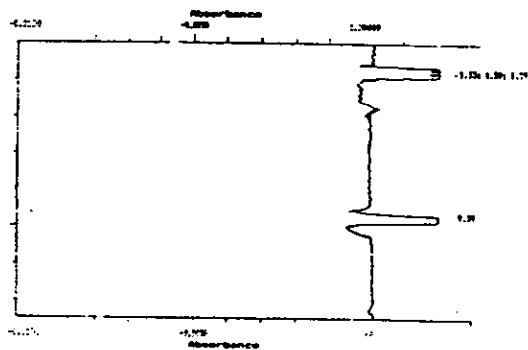
SIMVASTATINA



Std. Simvastatina  
5 ppm



Diluyente  
(Na<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.01M en ACN : H<sub>2</sub>O 1:1)

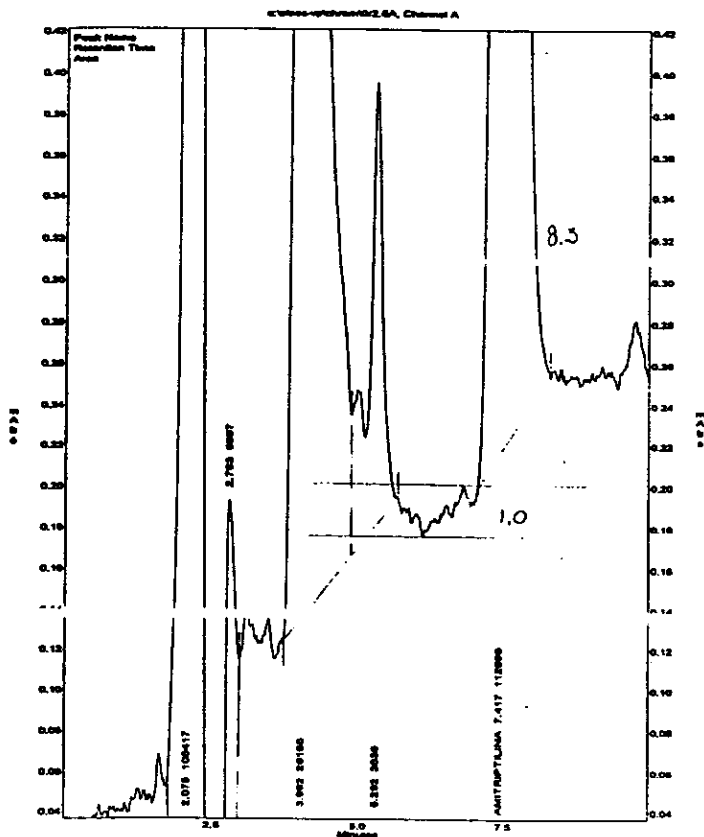


Diluyente + Hisopo de Nylon

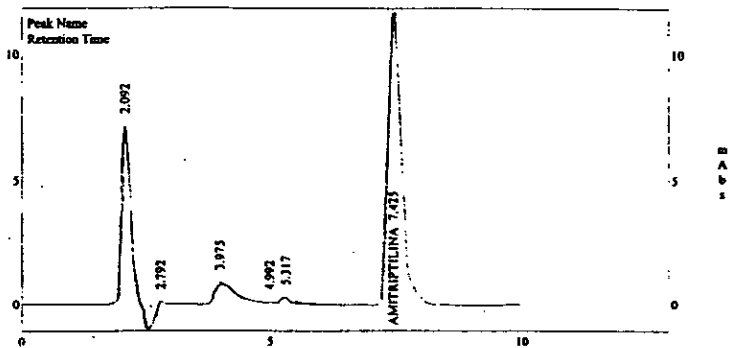
ANEXO N  
CROMATOGRAMAS DEL LOD Y LOQ

AMITRIPTILINA

LOD 0.5 ppm



c:\datos-vp\cbrom\1Br2 - Channel A

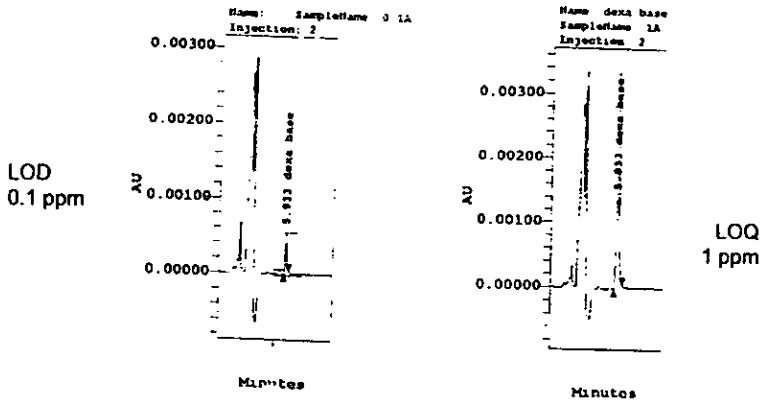


LOQ 1 ppm

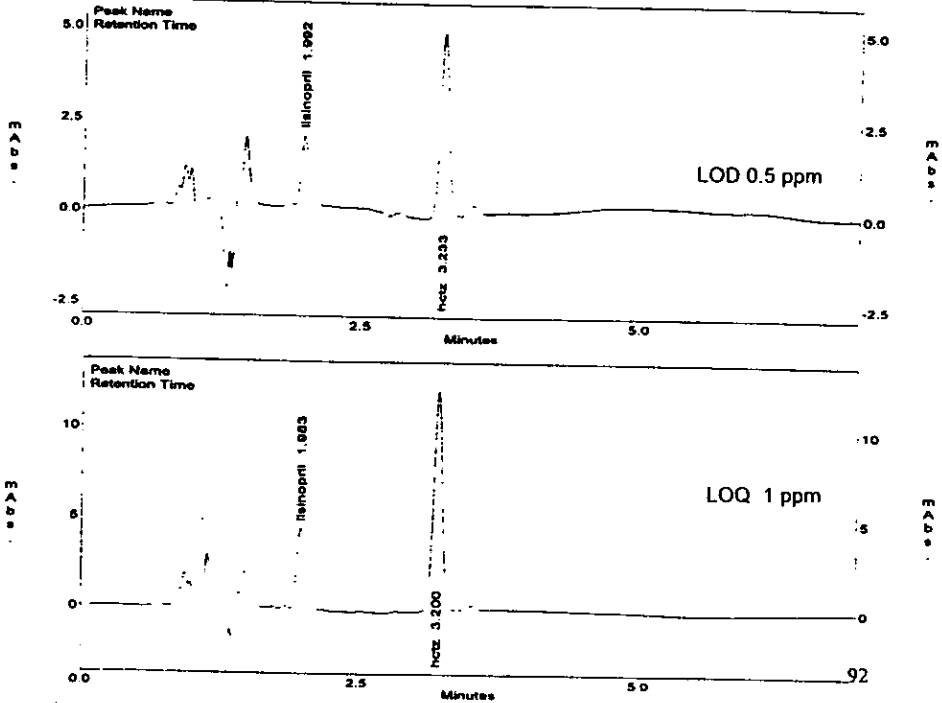


ANEXO N  
CROMATOGRAMAS DEL LOD Y LOQ

DEXAMETASONA



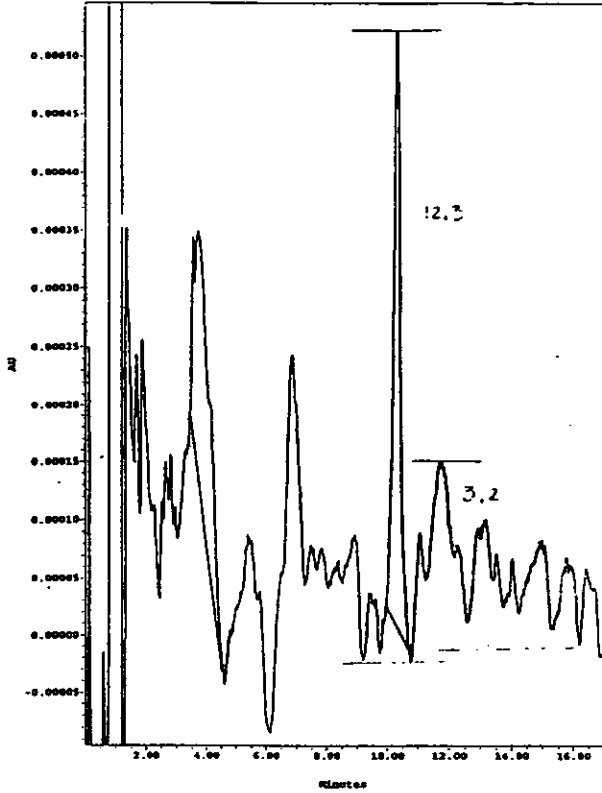
LISINOPRIL-HIDROCLOROTIAZIDA



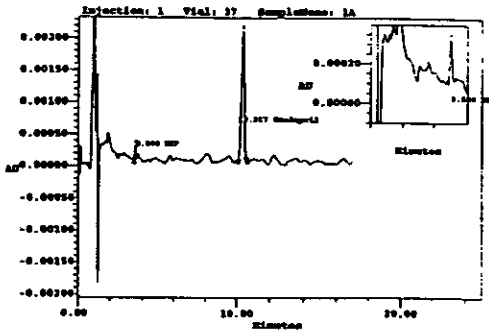
ANEXO N  
CROMATOGRAMAS DEL LOD Y LOQ

MALEATO DE ENALAPRIL

LOD 0.2 ppm



SampleName: 0.2A Vial: 34 Inj: 1 Ch: 466 Type: Unknown

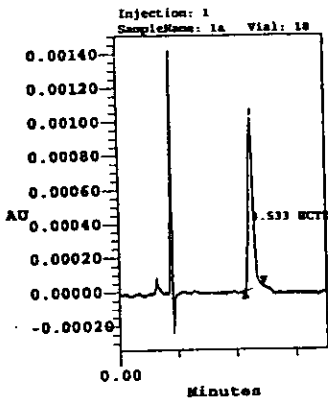
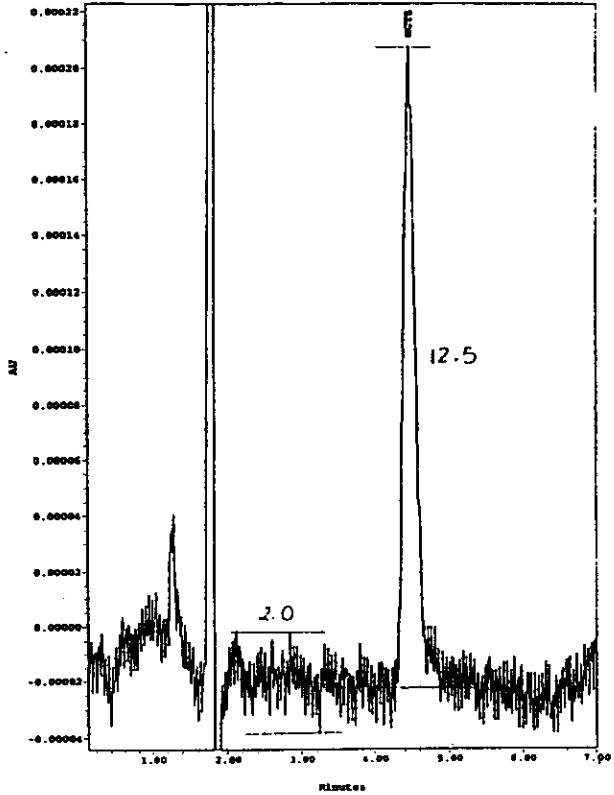


LOQ 1 ppm

ANEXO N  
CROMATOGRAMAS DEL LOD Y LOQ

HIDROCLOROTIAZIDA

LOD 0.2 ppm



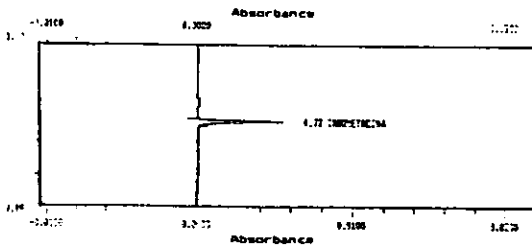
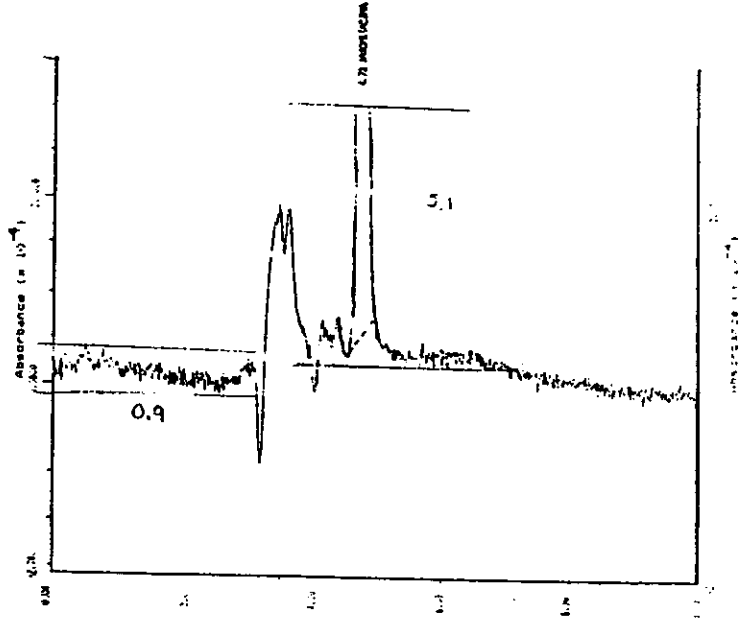
SampleName: 0.2a Vial: 15 Inj: 1 Ch: 486 Type: Unknown

LOQ 1 ppm

ANEXO N  
CROMATOGRAMAS DEL LOD Y LOQ

INDOMETACINA

LOD 0.1 ppm

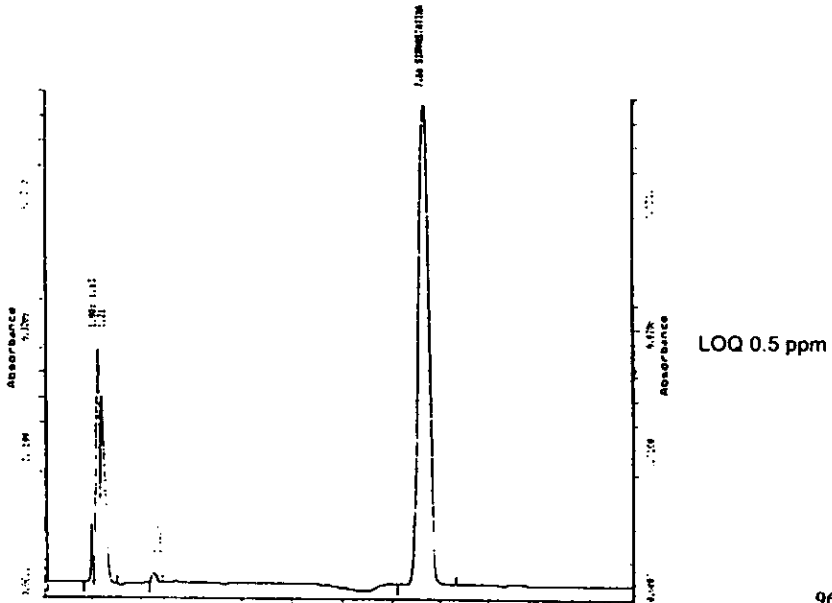
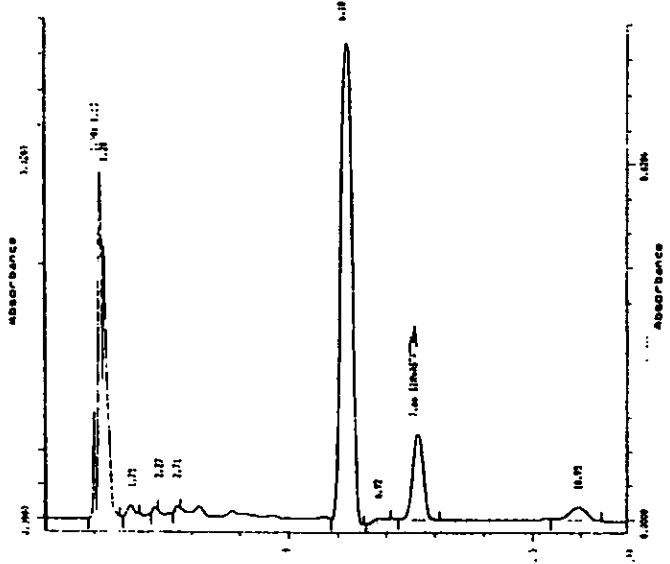


LOQ 0.25 ppm

ANEXO N  
CROMATOGRAMAS DEL LOD Y LOQ

**SIMVASTATINA**

LOD 0.2 ppm



## 8. BIBLIOGRAFIA

1. W. Bowen, "Analytical Methods Development & Validation", Analytical methods & support, SOP 119-D-06, 04/09/97. Merck Sharp & Dohme de México S.A. de C.V. Acceso restringido.
2. T. Frank Chair, "Manufacturing Equipment Cleaning Validation Guideline", Merck Manufacturing Division Quality Guideline GI-O-004, Nov 1994 Rev 1.0, Merck Sharp & Dohme de México S.A. de C.V. Acceso restringido.
3. T. Frank "Equipment Cleaning Policy", Merck Manufacturing Division Quality Manual Policy, POL 3.10 Rev 1.0, 3/5/94, Merck Sharp & Dohme de México S.A. de C.V. Acceso restringido.
4. Jenkins, "Application of Total Organic Carbon Analysis to Cleaning Validation", Pharm. Techn, 50(1), 6-15, (1996).
5. "Non-sterile Pharmaceutical Cleaning Validation", Merck Manufacturing Division Validation, Rev 1.2 Feb 1994. Merck Sharp & Dohme de México S.A. de C.V. Acceso restringido.
6. "Sterile Pharmaceutical and Vaccine Cleaning Validation" Merck Manufacturing Division Validation, Rev 1.1 April 1994. Merck Sharp & Dohme de México S.A. de C.V. Acceso restringido.
7. Gary L. Fourman, "Determining Cleaning Validation Acceptance Limits for Pharmaceutical Manufacturing Operations", Pharm. Techn. 17(4), 54-60 (1993).
8. Ruey-Ching Hwang, "Process design and Data Analysis for Cleaning Validation", Pharm. Techn, 21(1), 62-68 (1997).
9. "HPLC Analytical Determinations", Merck Manufacturing Division, 05/14/93, Rev 7, Merck Sharp & Dohme de México S.A. de C.V. Acceso restringido.
10. Quality Standard, "Mevacor", Merck Manufacturing Division, Edition date 03/01/96 Rev 7. Merck Sharp & Dohme de México S.A. de C.V. Acceso restringido.
11. Quality Standard, "Co-Renitec", Merck Manufacturing Division, Edition date 07/30/97 Rev 5. Merck Sharp & Dohme de México S.A. de C.V. Acceso restringido.
12. Quality Standard, "Prinzide", Merck Manufacturing Division, Edition date 09/11/96 Rev 5. Merck Sharp & Dohme de México S.A. de C.V. Acceso restringido.

- 13.T.Cooke, "Validation of the HPLC method for the determination of Simvastatin in swabs, as detailed in GM021" Quality Operations Report, No.94/002. Merck Sharp & Dohme de México S.A. de C.V., Acceso restringido.
- 14.W. Prasad, "Determination of Amitriptyline Hydrochloride in swabs by HPLC", Merck Manufacturing Division -Australia, No.AM036.01, Edition date 04/04/95, Merck Sharp & Dohme de México S.A. de C.V. Acceso restringido.
- 15.J. Palmer, "Indocid OS and Indocid SR, Indomethacin Clean-out-method Validation", Analytical Methods & Support, Merck Sharp & Dohme, January 12, 1994,Merck Sharp & Dohme de México S.A. de C.V., Acceso restringido.
- 16.Glenn Rupard, "Dexamethasone", Quality Operations Pharmaceutical Laboratory, Standard Operating Procedure, SOP No. 160-CV-139-01, Merck Sharp & Dohme de México S.A. de C.V., Acceso restringido.
- 17."Analytical Method for detection and quantitation of Sodium Alendronate-Fosamax 19mg Cleaning Validation".Quality standard Method, Merck Sharp & Dohme, 08/29/95 Rev 6. Merck Sharp & Dohme de México S.A. de C.V., Acceso restringido.
- 18.J.A.Bernal, "Factory 6 Cleaning Validation Detergent Method Validation", Merck Sharp & Dohme, Aug 4,1995. Merck Sharp & Dohme de México S.A. de C.V., Acceso restringido.
- 19.FDA, "Guide to Inspections of Validation of Cleaning Processes", July 1993.
- 20.PhRMA Environmental Monitoring Work Group, "Microbiological Monitoring of Environmental Conditions for Nonsterile Pharmaceutical Manufacturing", Pharm.Techn, 21(3),58-74 (1997).
- 21.Sussan C. Smolinske, "Handbook of Food,Drug & Cosmetic excipients", CRS Press, 1992, pp 1-6.
- 22.James Swarbrick, "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology", Vol 3, Clinical Supplies to dermal diffusion & Delivery principles, USA 1943, pp 237-251.
- 23.Frederick J.Carleton, "Validation of Aseptic Pharmaceutical Processes", Capítulo 19, J.Patrick Jeater & Robert A. Jacobs, Marcel Dekker, Inc, pp 507-525.
- 24.Quality Standard, "Purified water", Merck Manufacturing Division, Edition date 11/15/96 Rev 2. Merck Sharp & Dohme de México S.A. de C.V., Acceso restringido.

- 25.SSA, Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos, 6ª De. 1994.
- 26.Diccionario de especialidades farmacéuticas, Ed 43, México 1997.
- 27.Harder, "The Validation of Cleaning Procedures", Pharm.Techn. 8(5), 29-34 (1984).
- 28.Frederick J.Carleton, "Validation of Aseptic Pharmaceutical Processes", Capítulo 1, Robert G. Keiffer, Marcel Dekker, Inc, pp 1-16.
- 29.Frederick J.Carleton, "Validation of Aseptic Pharmaceutical Processes", Capítulo 2, Ronal J. Simko, Marcel Dekker, Inc, pp 17-27.
- 30.S. Andrews, "Finished Pharmaceutical Manufacturing, Nonsterile Solid Dosage Forms validation",Merck Manufacturing Division Quality Manual Guideline, GDL 5.14 Rev 2.0, Merck Sharp & Dohme de México S.A. de C.V., Acceso restringido.
- 31.Andreas O. Zeller, "Cleaning Validation and residue Limits: A Contribution to Current Discussions", Pharm Techn. 17(10),70-80 (1993).
- 32.Destin A. Leblanc, Douglas D.Danforth, "Cleaning Technology for Pharmaceutical Manufacturing", Pharm. Techn. 17 (10),118'124 (1993).
- 33.Jenkins ans A.J.Vanderwielen, "Cleaning Validation: An Overall Perspective", Pharm.Techn. 18(4),60-73 (1994).
- 34.Potterman, "Clean in place Systems fos nonsterile liquids and Semisolid Cleaning cycle development- Cleanin Validation", Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, 20(2),26-31 (1990).
- 35.Soledad Ortiz, "Muestreo de equipos con fines de Validación de Limpieza", Procedimiento GST-007-00, 16/Nov/96. Merck Sharp & Dohme de México S.A. de C.V., Acceso restringido.
- 36.Miguel Ylla Catáia, "Validación de procesos en la Industria Farmacéutica", Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas,21(4-5),17-23 (1990).