



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA**

**“Validación del proceso de Limpieza de la
Encapsuladora Dott & Bonapace”**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIOLÓGO

**PRESENTA:
LUCIA RUBIO ORTIZ**

DIRECTORA : Q.F.B. M^a DE LOURDES CERVANTES MARTINEZ
ASESORA: Q.F.B. DOMITILA BURGOS JARA



PROYECTO PAPIME PE-207406

MÉXICO D.F 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis 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.

DEDICATORIA

A mis PADRES:

La vida y dios han sido generosos conmigo, por darme el privilegio de tener una familia que me apoya y que sobre todo me ama, agradezco los regalos divinos que me han sido dados: FAMILIA, SALUD, AMIGOS que siempre han estado conmigo cuando los he necesitado.

Gracias Dios por permitirme tener a mi Madre y a mi Padre junto a mí para poder compartir este momento tan grato con ellos, y que disfruten de todos sus esfuerzos, viendo que sus sacrificios valieron la pena y que ante todo estoy agradecida con ellos por su AMOR, CONFIANZA, APOYO, ANIMO, PACIENCIA que siempre están dispuestos a darme; deseo sepan que SIEMPRE contarán con este ser humano que soy yo, su HIJA quien estará dispuesta a dar lo mejor de sí para nunca defraudarlos.....LOS AMO. Si Dios me diera la oportunidad de escoger a mis PADRES los elegiría de nuevo, por que gracias a ustedes soy una persona integra, con valores que me inculcaron y a pesar de que tengo errores sé que nunca haría nada que los hiriera o que los avergonzaría.

Disculpen si me tarde demasiado para entregarles este documento, que aunque para algunos es solo un papel, para mí es toda una vida de esfuerzo, dedicación, sacrificio, amor, educación, han sido más de 23 años estudiando para llegar a este documento, que se resume en un solo GRACIAS Herminia y Manuel, gracias por ser el mejor PADRE y la mejor MADRE que cualquier ser humano pueda tener.

Mamá (HERMINIA) gracias por ser mi luz, mi guía y por todos tus desvelos, tu tiempo, tu dedicación, cuidados y sobre todo gracias por haberme aceptado entrar en tu vida y robarte mas de 28 años de vida que se que nunca te podré devolver ni con todo el oro del mundo, PERDONA por todos los errores que he cometido y las faltas que me has soportado, por ello deseo sepas que nunca olvidare que gracias a ti soy la QFB Lucia Rubio Ortiz, y que frente a ti están todos los años de esfuerzo y sacrificio. Gracias por dejarme el mejor regalo que se le puede dejar a una hija, “LA EDUCACIÓN” en la mejor Universidad de México”LA UNAM”.

Papá (Manuel) gracias por ser mi apoyo, por darme todo tu cariño y amor, por ser mi sostén y por darme todo lo que estuvo a tu alcance para que yo pudiera cumplir todos mis sueños, tu has sido y serás una parte fundamental en mi vida, espero que veas cumplidas tus metas y propósitos que tenías para mí. Dios me dio la gran dicha de ser parte de tu vida y robarte con ello más de 28 años de vida, perdona por juzgarte y por

pensar en algún momento que tenía derecho a hacerlo. Espero que con este titulo veas cumplidos tus sueños y que veas que no fue una perdida de tiempo el que sea como tú (insistente y perseverante).

Gracias a los dos por enseñarme día a día que todo tiene su precio y que las cosas que cuestan más trabajo son las que se valoran más, de los dos herede lo mejor, lo cual me ha permitido ser una persona capaz que reconoce el lugar que le corresponde, y que siempre cumplirá con sus metas, no importando que tan inalcanzables sean estas, por que lo único inalcanzable es la inmortalidad. **GRACIAS POR SER LOS MEJORES PADRES DEL MUNDO** y gracias a la **VIDA** por haberme dado el privilegio de tenerlos

A mis **HERMN@S** a cada uno de ellos gracias por todo su apoyo a Lulú (MI ALMA GEMELA), Juanita, Manuel, Juan, Teresa y a TI RICARDO. Por ser mis amigos, apoyarme en los malos ratos y en los peores, y estar siempre cuando los necesito; A CRISTINA, ANDY y JIME por cuidar de mi tesoro y por ser parte de esta GRAN FAMILIA.

A mis **SOBRIN@S** que son la luz de mis ojos: CARLA J. (CARLY), JUAN MANUEL, JOSÉ MANUEL, NAYELI GUADALUPE y sobre todo a ti mi regalo de DIOS: AMAYA MARISOL.

A mis **AMIG@S** por todos los ratos tan buenos en el futbol: SARAHI, JP, GERALDINE, EDUARDO, SERGIO (PUNCKY), IVAN, CHAYO, LILI, ARMANDO, ARTURO, ALAN, CLAUDIA, ROSA, CLAUDIA (SOCIA), HORTENCIA, NANCY, y por supuesto a las 7 MARAVILLAS que aunque solo quedan cinco siempre estaremos unidos (HILDA, MARIELA, GEOVANY, ERICK).

Un agradecimiento muy en especial a quien me apoyo en esta etapa muy difícil a ti MAYRA HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ.

Gracias AMIG@S por que cada uno de ustedes ha llegado a aportarme algo en mi vida así como bastantes lecciones de vida, espero que sigan a mi lado y nunca se aparten por que saben que cuentan conmigo.

RICARDO:

Hoy este día, en este instante, en este minuto, en este segundo, volviste a mi mente como un pensamiento de dolor, causando mil tristezas, abriendo aquel hueco que dejó tu adiós, muriendo por dentro, rasgándome el alma, llorando de angustia, regresó aquel momento. Aquel triste día cuando te fuiste sin un adiós. Con un gesto de alegría en tu rostro. Aquellos ojos que causaron mil risas. Mil sueños se apagaron un día. Dejando vacío y dolor en mil corazones, reíste y soñaste entre mil amigos en los que dejaste cientos de sueños risas y dolor. CONOCERTE fue una alegría, TRATARTE fue como emprender un vuelo, SER TU AMIGA Y DISFRUTAR TUS BROMAS fue pisar sobre una suave nube en la que recorrimos juntos nuestras aventuras. "PERDERTE" fue como perder pedazos de mi vida en las que estuvieron mis mejores momentos y ahora en mis momentos de tristeza te tengo a ti presente con ese rostro de alegría para vivir con que te fuiste sin un adiós. Sin un hasta luego. Tu recuerdo será eterno para siempre. Tendrá fin el mundo pero tu recuerdo seguirá grabado en nuestros corazones.

Mientras existan las flores y corazones como el tuyo. Te seguiremos viendo en la estrella más brillante. Y en el corazón más noble. Estarás presente en nosotros en cada segundo en la alegría y en la tristeza. En los aplausos y fracasos. Te tenemos con nosotros como algo necesario. Estás con nosotros por que te siento. Y a veces te quiero sacar de mis sueños para abrazarte y decirte que fuiste en mi vida algo valioso que nunca olvidaré. Hoy solo digo que tu estás conmigo y estarás con nosotros por siempre y para siempre. Te fuiste pero te quedaste en los mejores instantes de todos tus amigos. Y sobre todo te quedarás grabado para siempre en la memoria de los que tuvimos la dicha de conocerte y forma parte de tú vida. Gracias por ser mi amigo, mi confidente, mi padre, mi guía, mil gracias.....Con este trabajo terminó lo que te prometí, después de tanto tiempo este es el resultado.

El mejor HERMANO, AMIGO y PADRE.

TABLA DE CONTENIDO

	Página
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. MARCO TEÓRICO.....	3
1. Limpieza.....	3
1.1 Grados de Limpieza.....	3
1.2 Materiales.....	4
1.3 Agentes de Limpieza.....	4
1.4 Instalaciones.....	5
1.5 Personal.....	5
1.6 Proceso de Limpieza.....	6
a) Proceso de Limpieza Manual.....	6
b) Proceso de Limpieza Semi automático.....	6
c) Proceso de Limpieza Automático.....	7
2 Criterios de Aceptación para la Validación de la Limpieza.....	7
3. Tipos de Muestreo para la Validación de la Limpieza.....	9
3.1 Muestreo por Raspado en Superficie.....	10
3.2 Muestre por Enjuague.....	10
3.3 Muestreo por Placebo.....	10
3.4 Muestreo por Partículas Visibles.....	11
3.5 Muestreo por Inmersión.....	11
3.6 Muestreo por Cupón.....	11
4. Métodos Analíticos de Cuantificación para la Validación de la Limpieza.....	13
4.1 Carbono Orgánico Total (TOC).....	14
4.2 Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (HPLC).....	17
4.3 Espectrofotometría UV-VIS.....	19
5. Propiedades del Acetaminofén (Principio Activo Modelo).....	20
6. Regulación de la Validación de la limpieza.....	21

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	23
IV. OBJETIVOS.....	24
V. HIPÓTESIS.....	25
VI. METODOLOGÍA.....	26
VII. RESULTADOS.....	32
1. Documentos Recopilados.....	34
2. Documentos Generados.....	34
3. Resultados de la Validación.....	35
VIII. ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	61
IX. CONCLUSIONES.....	63
X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	64
XI. ANEXO	
1. Anexo I.....	68

I. INTRODUCCIÓN

Dentro de la normalización nacional vigente la NOM-059-2006-SSA (3.89, 14.8) establece que la Validación de limpieza se refiere a la evidencia documentada de que un procedimiento de limpieza para las áreas y equipos usados en la fabricación de medicamentos reduce a un nivel preestablecido los residuos del agente de limpieza y producto procesado. “La Validación de limpieza debe realizarse con el fin de confirmar la efectividad de un procedimiento de limpieza o método de limpieza”.⁽³¹⁾

Mientras que en el 21 CFR 211.67 establece “El equipo y los utensilios deben, limpiarse, mantenerse y sanitizarse a intervalos apropiados para evitar el mal funcionamiento o contaminación que pudiera alterar la seguridad, identidad, potencia, calidad o pureza del producto farmacéutico más allá de los requerimientos oficiales de otros establecidos”.⁽²⁾

En la Industria Farmacéutica es de vital importancia cuidar la limpieza de los quipos de producción, debido a que los medicamentos tienen que ser eficaces y seguros para lo cual deben reunir ciertos atributos de identidad, pureza, concentración, inocuidad y estabilidad, para cumplir con los aspectos normativos oficiales. Las normas actuales establecen que es necesario demostrar que los procedimientos utilizados en la limpieza de equipos, utensilios y áreas de fabricación remueven, los residuos de productos o detergentes de manera adecuada.

El inicio de esta regulación comenzó con la edición de “Guide to Inspections of Validation of Cleaning in Processes” emitida por la **FDA** en 1993 (Food & Drug Administration), específicamente en las **Good Manufacturing Practice’s (GMP’S parte 133.4)**, explica que: “El equipo debe mantenerse limpio y ordenado”. En el **Code of Federal Regulations 21(CFR 211.167)** se menciona: “Los equipos y utensilios deben estar limpios, y sanitizados a intervalos apropiados, y contar con un programa de mantenimiento que evite que un mal funcionamiento sea una posible contaminación y así de esta manera demostrar que no se está poniendo en riesgo la calidad seguridad, identidad, pureza o potencia de los productos”. Por otra parte las regulaciones nacionales como la **SS** (Secretaría de Salud) recomienda que éstos detallen la forma que va a realizarse la limpieza (NOM-059-SSA1-2006).

El proceso de limpieza es una actividad importante muchas veces delegada y olvidada en la Industria Farmacéutica, mantener y alcanzar la calidad de los productos, se requiere de un programa de limpieza formal y consistente. Así mismo cada compañía debe de adoptar las estrategias que más le convengan de acuerdo a sus necesidades individuales, donde evalúa y establece para cada proceso, un límite de aceptación de residuos químicos, detergentes y principios activos. Además debe cuidar que todo aspecto o detalle esté basado en principios científicos y específicos siguiendo las Buenas Practicas de Fabricación y políticas internas de la compañía referente al proceso de limpieza.⁽²⁾

Uno de los propósitos de los procesos de limpieza de equipos, es disminuir la posibilidad de contaminación cruzada, ya que durante los procesos de fabricación se presenta una gran variedad de residuos como sustancias activas, excipientes, tensoactivos, disolventes, sanitizantes, que potencialmente pueden contaminar al siguiente producto a fabricar y causar un efecto no deseado.

La filosofía de trabajo de la Industria Farmacéutica se engloba a las Buenas Prácticas de Fabricación y de Laboratorio por lo que nos lleva a dar una continuidad del cumplimiento de la misma, y tener en cuenta que la Validación es una herramienta que establece que a través de un proceso específico se obtiene evidencia documentada que demuestra que éste es consistente y reproducible.

Hoy en día prácticamente todas las regulaciones incluyen la validación como aspecto obligatorio, en México la NOM-059-SSA1-2006 en donde contempla a la Validación de limpieza como parte fundamental en las Buenas Prácticas de Fabricación. En los laboratorios Farmacéuticos Zaragoza se desarrollo un programa de Validación de Procesos por lo que se requiere realizar la Validación de Limpieza de áreas y equipos de fabricación. Por esta razón el objetivo de este trabajo fué elaborar el Protocolo de Validación de Limpieza de la Encapsuladora Dott & Bonapace y aplicarlo para la validación de este equipo; que a su vez sirva de material didáctico de apoyo al proceso de enseñanza-aprendizaje de este tema para los estudiantes del área Farmacéutica.

Este trabajo estuvo enfocado al desarrollo y validación de un procedimiento de muestreo y análisis del Acetaminofén en el residuo de la limpieza que permanece sobre la superficie de la encapsuladora, este protocolo será utilizado en la validación de la limpieza de los equipos, para garantizar que el principio activo se encuentre en la concentración permisible predeterminada.

Para la cuantificación se utilizó un método analítico por Espectrofotometría UV-VIS que resulto lineal, preciso en el intervalo de 3.1 a 12 ppm. Los límites de detección y cuantificación fueron de 0.9 ppm y 1.2 ppm, respectivamente. Se trataron al Acetaminofén y a los excipientes de las cápsulas simulando las condiciones más drásticas de limpieza. Se demostró que los excipientes después de ser sometidos al tratamiento no interfieren en la determinación así como no existe degradación del principio activo por el tratamiento aplicado y por tanto, no existen interferencias de los productos de degradación.

II. MARCO TEORICO

La Industria Farmacéutica y sus regulaciones han estado luchando constantemente con las cuestiones de la validación de limpieza durante algún tiempo y se han preocupado cada vez más por la eficacia de los Procedimientos de limpieza no solo para remover principios activos si no también para remover los productos empleados par limpiar los equipos de proceso. La verificación de la limpieza del equipo de manufactura es una de las partes más críticas en la producción de medicamentos; sean residuos de los principios activos o contaminación de los agentes de limpieza por lo que estos fabricantes deben asegurar que no se acarreen cantidades traza de material de un lote al siguiente. ⁽⁹⁾

En la legislación internacional (FDA) requiere que la validación de los procesos de limpieza utilizados para superficies de contacto con producto en la manufactura de productos farmacéuticos, sean aplicadas en base a la necesidad de contar con un método sistemático para probar la efectividad de todos los procedimientos de limpieza. Teniendo como resultado la FDA Mind-Atlantic Region Inspection Guide on Cleaning Validation, revisada en 1993, proporcionando a la industria Farmacéutica una guía en lo referente a la validación de la limpieza. ⁽²⁴⁾

1. LIMPIEZA

Se define desde el punto de vista farmacéutico como el grado de aceptación de sustancias, partículas y microorganismos no deseables cuyo efecto sea adverso al producto o proceso. Implementación de un procedimiento que permite que una pieza de un equipo o un sistema este libre de contaminantes. El proceso de limpieza tiene como objetivo eliminar residuos de activo, excipientes, mezcla de ambos, detergentes o alguna otra sustancia que pueda crear un producto adulterado. ^(6. 7)

1.1 GRADOS DE LIMPIEZA

El término **grado de limpieza** se aplica con base a la siguiente clasificación:

- a) **Mínima o menor:** se entiende como mínima o menor cuando se procesan de manera secuencial lotes del mismo producto, a la misma o diferente concentración, siempre y cuando los lotes realizados hayan sido fabricados de menor a mayor concentración.
- b) **Normal o mayor:** Se entiende como normal o mayor cuando se procesan productos diferentes, cuando se concluya la fabricación de un lote y se requiera trabajar otro lote de diferente producto. Se recomienda después de un mantenimiento correctivo o preventivo a equipos y después de haber realizado 5 ó el número de limpiezas menores de forma consecutiva, que la empresa determine de acuerdo al tipo de producto o proceso, basado en estudios.

- c) **Exhaustiva:** se entiende como exhaustiva cuando proceda una limpieza especial, en casos tales como una remodelación, mantenimiento programado o correctivo. ⁽⁶⁾

1.2 MATERIALES

Los materiales más comúnmente empleados se dividen en:

- a) Materiales para llevar a cabo la limpieza de áreas y equipo
- Lienzos (que no desprendan partículas)
 - Jalador con mango de aluminio, acero y/o plástico y en caso necesario telescópicos (no de madera)
 - Recipientes de acero inoxidable
 - Atomizadores
 - Esponjas
 - Escobillones
- b) Materiales utilizados por el personal para limpieza
- Guantes de hule
 - Batas
 - Mascarillas
 - Mandiles
 - Lentes de protección
 - Uniforme para proceso de limpieza Botas
 - Casco en caso de que aplique ⁽⁶⁾

1.3 AGENTES DE LIMPIEZA

Al seleccionar un agente de limpieza debemos tener en consideración lo siguiente:

- Equipos: El tipo de material de fabricación (SS 316L, SS304L, Hastelloy, etc.) y su compatibilidad con soluciones ácidas y/o alcalinas.
- Compuesto a ser removido: Principio Activo, Excipientes, Productos secundarios.
- Productos de Degradación, Endotoxinas o Contaminación microbiana.
- Variables del Proceso: Tiempo, Temperatura, Acción Mecánica y Actividad
- Química son las variables principales que toman parte en el proceso de limpieza.

El trabajo en conjunto de dos o más de estas variables produce un efecto que es mayor que la sumatoria del efecto de cada una de ellas individualmente. Esto se conoce como el círculo de SINNER. Es importante conocer tanto el proceso de fabricación, como la fórmula cuali-cuantitativa del producto que se fabrica para elegir de manera adecuada los agentes de limpieza que requiera dicho proceso. Lo anterior lleva a establecer el método de limpieza, método de muestreo y la metodología analítica para la determinación de los residuos, y los agentes de limpieza utilizados de acuerdo a la siguiente clasificación:

- a. Por su estructura química: surfactantes, agentes complejantes, agentes secuestrantes, desespumantes, agentes oxidantes, inhibidores de corrosión, agua purificada, agua para inyección, soluciones ácidas diluidas, soluciones alcalinas y solventes.
- b. Por su uso comercial: agentes alcalinos, agentes alcalinos clorados y agentes ácidos. ^(1, 6, 7)

1.4 INSTALACIONES

Estás áreas deben de contar con drenajes independientes de los drenajes sanitarios y pluviales (drenajes químicos), los cuales deben estar provistos de coladeras tipo sanitarias, las superficies deben ser impermeables en techo, paredes y piso con acabado sanitario, fácil de limpiar y resistentes a los agentes de limpieza. Con el fin de realizar las operaciones de limpieza de acuerdo a los procedimientos y especificaciones, las Áreas de Fabricación deben de cumplir con lo siguiente:

- a. Las dimensiones deben ser adecuadas considerando el tamaño del equipo; se deben identificar rutas potenciales de contaminación, y/o tipos de servicio para lo cual fueron diseñados para así poder efectuar los procesos de fabricación correspondientes.
- b. El material de construcción debe considerar que sea de material resistente, impermeable, duro, fácil y accesible de limpiar.
- c. Todas las instalaciones de ventilación, iluminación, Aire, extracciones, etc., se debe considerar de acuerdo a sus características de diseño en base a un programa de mantenimiento preventivo. En general las áreas de fabricación deben tener espacio suficiente y funcionar a fin de facilitar el flujo de materiales, también deben ser seguras y con acceso restringido. ⁽⁶⁾

El proceso de limpieza aplica a todo equipo de fabricación, accesorios y áreas que tienen contacto directo con el producto y con sus componentes. Cada empresa basada en sus políticas internas debe analizar y definir la forma de efectuarlo de manera eficiente, para lo cual se debe considerar:

- a. Diseño del equipo: desarmado, forma de limpieza, proceso específico y rearmado.
- b. Procesos asépticos y no asépticos
- c. Las diferentes áreas de fabricación: líquidos, sólidos, semisólidos, inyectables, etc.

1.5 PERSONAL

Se debe de contar con el personal calificado que cumpla con un perfil: responsable que realice las actividades de limpieza, conozca, comprenda y ejecute correctamente los procedimientos para obtener consistentemente el grado de limpieza establecido. ⁽⁶⁾

1.6 PROCESOS DE LIMPIEZA

En la Industria Farmacéutica se utilizan prácticas diversas para el proceso de limpieza de área de producción, sistemas, etc. Los métodos comúnmente empleados pueden dividirse en:

A. PROCESO DE LIMPIEZA MANUAL

Estos tipos de procesos dependen en gran medida del operador, por esto es de vital importancia que se cuente con la capacitación y calificación correspondiente para llevar a cabo dichos procesos. Cuando se dispone de más de un operador se debe de tratar de incorporar ambos tipos de variabilidad dentro del diseño (debido a la dificultad de la limpieza o a condiciones de seguridad).

Los procedimientos de limpieza manuales incluyen las siguientes etapas para su realización:

- a) *Desarmado del equipo* (si es necesario). Muchos equipos o instalaciones requieren de ser desarmados para facilitar su limpieza.
- b) *Prelavado- Inspección*. Esta es una de las etapas más importantes y es usualmente la que más depende del operador. El propósito de éste es eliminar los materiales residuales de gran tamaño.
- c) *Lavado*. Esta etapa incluye el lavado de cada pieza en particular para ello se requiere de agentes químicos los cuales deben tener bien definidas su concentración. En este paso generalmente los residuos materiales se eliminan por disolución. La temperatura del agua o del agua-detergente puede ser importante.
- d) *Enjuague inicial*. En este paso generalmente se disuelven la mayoría de los residuos materiales. Para el enjuague inicial es preferible el uso de agua purificada, agua destilada o agua para inyección. Si la temperatura del agua es importante, debe especificarse claramente. El enjuague final es usado para reducir los residuos a su nivel final sin introducir ningún contaminante potencial, por esta razón el enjuague final debe realizarse usando agua de alta calidad (destilada, bidestilada, etc.)
- e) *Rearmado* (si es necesario). Las instrucciones y orden del rearmado deben incluirse en el procedimiento normalizado de limpieza. ⁽⁶⁾

B. PROCESO DE LIMPIEZA SEMI-AUTOMÁTICO

Este tipo de procesos se encuentran automatizados parcialmente y requieren de la intervención de un operador. Se incluyen los sistemas portátiles de Limpieza en Sitio (LES, por sus siglas en inglés) y de tipo gabinete. Entre los sistemas portátiles se cuentan con lavadoras utilizadas para la limpieza de los uniformes, tanques con bombas y los de tipo gabinete con máquinas estacionarias. ⁽⁶⁾

C. PROCESO DE LIMPIEZA AUTOMÁTICO

Estos procedimientos ofrecen la ventaja de ser reproducibles y reducen la dependencia del operador, sin embargo, reduce también su habilidad para interceder durante el procedimiento para inspección en varias etapas y repetir algún paso si es necesario. Los equipos automáticos más utilizados son sistemas LES diseñados para llevar a cabo procedimientos muy extensos o para limpiar piezas estacionarias de equipos. Estos sistemas requieren de calificación del sistema de control, consideraciones de muestreo y suministro de materiales.

El proceso de limpieza debe ser evaluado de tal forma que se demuestre su efectividad mediante la validación de éste. La validación en general tiene como propósito establecer evidencia documental de que un proceso específico cumple consistentemente con los objetivos para lo que fue diseñado.

En el caso de los procesos de limpieza, el objetivo es que el siguiente lote de producto fabricado no sea contaminado por cualquier fuente ya sea química o microbiológica. A su vez esta evidencia documental contempla un método de muestreo efectivo, una adecuada frecuencia de muestreo, un método analítico apropiado y el establecimiento de un criterio de aceptación. Una vez validado se establece un sistema de control rutinario.⁽⁶⁾

2. CRITERIOS DE ACEPTACIÓN PARA LA VALIDACIÓN DE LIMPIEZA

En cualquier programa de validación de un procedimiento de limpieza, los componentes claves de la estrategia son: la determinación de los límites de residuos a detectar (criterios de limpieza), métodos de muestreo y límites de cuantificación del método analítico. Los límites de residuos deben ser establecidos tomando en cuenta, la toxicidad del fármaco y la capacidad de la detección analítica. Sin embargo pueden definirse dos formas para evaluar los criterios de limpieza: la evaluación química y la evaluación visual o física. En ésta última el criterio de aceptación que sea propuesto es que no se detecten visualmente residuos de productos en el equipo e instalaciones. En la evaluación química se ha propuesto el criterio de Dosis y/o el criterio de Toxicidad. Esto se refiere a la evaluación química de los residuos que pudieran quedar en los equipos, utensilios y áreas, después de la limpieza. ^(2, 22)

Los elementos básicos del proceso de validación de limpieza incluyen los productos, el equipo, los procesos de manufactura y los procedimientos de limpieza; es difícil conducir la validación de limpieza para todos y cada uno de los elementos antes mencionados. Una forma de reducir la cantidad de pruebas en los programas de validación de limpieza es agrupar los productos y el equipo en familias y seleccionar **el peor caso** dentro de cada familia. El punto de inicio para cualquier determinación de aceptación es la cantidad de residuo (principio activo, excipientes, agentes de limpieza) proveniente del proceso de limpieza que podría estar presente en el producto subsecuentemente fabricado sin que implique un riesgo. ⁽²¹⁾

El método de Eli Lilly utilizado por Fourman y Mullen para establecer límites de residuos (o cierta variación de éstos basada en los mismos principios) se utiliza ampliamente dentro de la Industria farmacéutica para determinar niveles aceptables de residuos químicos:

- El equipo esté visualmente limpio.
- Cualquier agente activo esté presente en un producto subsecuentemente fabricado a niveles máximos de 10 ppm.
- No más del 0.001 de la dosis de cualquier producto aparecerá en la dosis máxima diaria de otro producto.

Si bien la contaminación del área superficial del equipo puede ser calculada con base a los dos últimos criterios es necesario deducir:

- Los límites de residuo del producto subsecuente.
- Los límites del residuo del área superficial.
- Los límites de residuos de la muestra analítica. (22, 7)

Para la elección del residuo (trazas de principios activos) que se va a buscar para verificar una limpieza adecuada es necesario tener en cuenta si el equipo (o equipos) es utilizado para un producto o varios productos o que tienen el mismo principio activo pero de diferentes concentraciones; o si el equipo es utilizado para la fabricación de un producto con diferentes principios activos. En la Tabla 1 se realizó un listado de los productos utilizados en la fabricación de cápsulas en el equipo Dott & Bonapace.

En el caso de que el equipo utilice un solo producto es más sencillo determinar cuál va ser el residuo que se investigará, pero en el caso de equipos con diferentes productos se debe de tomar en cuenta que para la elección es necesario conocer los siguientes factores (En la tabla 2 se realizó una lista de factores que se toman en cuenta para la elección del Principio Activo):

- Dosis Máxima diaria
- Solubilidad
- Toxicidad (LD₅₀)
- Tamaño de lote
- Productos que entran en contacto con el equipo de fabricación

Área superficial del equipo(s) que estén en contacto con el producto

La determinación de los límites de aceptación se realiza por medio de uno de estos criterios:

a) *Individual*: es decir calcular un criterio de aceptación por producto tomando el área total de los equipos con los que tuvo contacto en todo el proceso de fabricación.

b) *Calcular el criterio eligiendo el peor de los casos de productos fabricados en un solo equipo*: la elección del peor de los casos puede ser el principio activo más tóxico (LD₅₀), menos soluble en agua o más difícil de limpiar (criterio visual).

En general la mejor decisión debe de ser la que cumpla con las necesidades del laboratorio. En este caso se aplicará el peor de los casos, es decir, elegir en caso de dudas el peor de los eventos, y así se cubrirá un amplio espectro de otras posibilidades.

El factor arbitrario de seguridad puede variar dependiendo de la forma farmacéutica:

Como norma general se debe de buscar como contaminante el principio activo o sus degradados, pero sin olvidar los posibles compuestos fruto de la reacción del activo con los detergentes usados en el proceso de limpieza. El más contaminante, de mayor actividad farmacológica y/o más tóxico, menos soluble y más difícil de limpiar, es un reto continuo a nuestro proceso de limpieza.

Factor de seguridad según la forma farmacéutica

<i>Forma Farmacéutica</i>	<i>Factor de seguridad</i>
Sustancias en fase de desarrollo	0.00001
Productos Intravenosos y Oftálmicos	0.0001
Productos orales	0.001
Productos tópicos	0.01

3. TIPOS DE MUESTREO PARA LA VALIDACIÓN DE LIMPIEZA

La fase de toma de muestra debe ser detalladamente analizada, planificada y estudiada, para evitar frecuentes errores que conllevan generalmente a falsos puntos “limpios”, creyendo que se ha realizado una adecuada limpieza del equipo. Se debe conocer desde el principio todas las posibilidades existentes para elegir la correcta en cada caso. Para lograr el objetivo se debe tener claro desde el principio las posibilidades que se tienen para elegir la correcta en cada caso.

Se pueden utilizar los siguientes métodos de muestreo para determinar el nivel de contaminación de los equipos de producción. Es importante considerar las ventajas de todos los métodos y utilizarlos cuando sea más apropiado, ya sea para estudios de validación o en controles dentro del proceso de limpieza. El método de muestreo debe acoplarse al equipo que se limpia y al objetivo de la validación de la limpieza. ^(4, 6, 7)

El procedimiento de muestreo más empleado es el método de Hisopo (Raspado en superficie), que está diseñado para verificar en secciones pequeñas (9, 25, 50 y 100 cm² u otra área especificada) de la superficie del equipo. ⁽⁷⁾

El muestreo de Partículas Visibles es descartado como uso para la validación de limpieza de equipos como el único criterio de aceptación, puede ser considerado solo si se realiza junto con otro método de muestreo. Sin embargo es necesario tener en cuenta en que consiste. ⁽¹⁵⁾

3.1 MUESTREO POR RASPADO EN SUPERFICIE

Las muestras son tomadas al azar en un área definida que esté en contacto con el producto. Los hisopos utilizados para este fin deben tener la característica de estar preparados con materiales inertes que no generen interferencias.

Se recomienda que estos hisopos se encuentren humedecidos preferentemente con agua purificada o agua HPLC ya que si se utiliza algún solvente orgánico se tendría que demostrar la eliminación de estos en la superficie de los equipos.

Al elegir el método de muestreo debe determinarse el por ciento de recobro del método de extracción del hisopo y la efectividad del hisopo para recuperar residuos. Es de suma importancia la selección de los puntos de muestreo, deben considerarse aquellos puntos de difícil limpieza tales como: costuras de los equipos, empaques, piezas móviles en general.

Una ventaja importante que presenta este tipo de muestreo es que aquellos activos que son insolubles en agua por ejemplo, pueden ser muestreados de esta forma, ejerciendo una acción mecánica y por arrastre lograr el recobro de los mismos. ^(2, 8, 9)

3.2 MUESTREO POR ENJUAGUE

Involucra el uso de un volumen conocido de agua para enjuagar el área de la superficie del equipo. En el agua de enjuague debe determinarse la cantidad de residuos de un compuesto específico, no es aceptable realizar un análisis de rutina de acuerdo a la calidad de agua empleada. En múltiples casos el diseño de los equipos dificulta la recolección de este tipo de muestras.

Una ventaja de este tipo de muestreo es que se puede llegar a aquellas partes difíciles de limpiar y de muestrear, ya que si se realiza correctamente proporciona datos de la superficie total del equipo. Sin embargo, el solvente empleado debe ser aquel que asegure una alta recuperación del compuesto de interés. Una desventaja es que para poder colectar la muestra se debe estar presente en la última etapa del proceso de limpieza y que el volumen con el que se realiza el enjuague final debe ser siempre el mismo. ^(2, 6, 7, 24)

3.3 MUESTREO POR PLACEBO

Este método utiliza un placebo, cuya composición es exactamente igual al producto que contiene el contaminante, se pasa por todos los equipos completamente limpios, y se determina la posible presencia del contaminante en dicho placebo. Es un método poco ventajoso y poco recomendable, ya que es costoso, mancha los equipos y fuerza una limpieza posterior. También existe una posibilidad muy alta de efecto dilución y se genera gran cantidad de residuos. En resumen, recordar que los métodos de elección para la toma de muestras en las validaciones de limpieza por medio del Hisopo (Swab o método directo), y el método por aclarado (Rinse o método indirecto), son en conjunto, el proceso más correcto para realizar dicha toma de muestra.

Este método no es muy aceptado ya que no se puede asegurar que el contaminante es distribuido uniformemente a través del sistema. Además el placebo tiende a diluir al contaminante a un punto que tal vez pueda ser difícil de detectar. Debe considerarse también el costo del proceso para este método ya que es más caro que las otras opciones y no es aplicable a superficies en las cuales no entra en contacto el producto. ^(2, 5, 8)

3.4 MUESTREO POR PARTÍCULAS VISIBLES

Los formuladores deben inspeccionar visualmente el equipo para verificar la limpieza antes de comenzar a trabajar en él. Los fabricantes establecen y realizan métodos visibles para confirmar la limpieza para asegurar el cumplimiento Regulatorio. Un analista realiza una inspección visual y confirma de esta forma la limpieza antes de comenzar el trabajo de manufactura. Varios equipos de investigación han establecido niveles cuantitativos para el Límite de Residuo Visible (LRV). Fourman y Mullen (2005) determinaron un límite visible de aproximadamente 100µg por área muestreada de 2 x 2 pulgadas o de aproximadamente 4 µg/cm². ⁽¹⁵⁾

3.5 MUESTREO POR INMERSIÓN

Este método consiste en desmontar determinadas piezas de la maquinaria y equipos, que contengan, por supuesto el peor punto, y sumergirlos durante un tiempo establecido en un líquido de extracción de composición fija y determinada, que puede ser agua y determinar la cantidad de residuo en el líquido de enjuague. ⁽⁴²⁾

3.6 MUESTREO POR CUPÓN

El método por cupón tiene dos posibles variantes:

- a. Cupón sucio: Consiste en preparar una pieza de 25 cm² del mismo material que la parte del equipo, ensuciarla con una cantidad de contaminante conocida, fijarla al interior del equipo en el punto determinado como el **peor caso**, y realizar la limpieza determinada. Una vez acabado los períodos, se saca el cupón y se determina el residuo existente.
- b. Cupón limpio: Consiste en fijar el cupón en el equipo, fabricar la campaña normal, proceder a la limpieza y extraer el cupón donde se determina el residuo existente. En la Tabla 1 se encuentran los tipos de muestreo, haciendo una comparación entre las ventajas y desventajas de los mismos. ⁽⁴²⁾

Tabla 1. Ventajas y Limitaciones de los tipos de muestreo. (6,7)

<i>Tipo de muestreo</i>	<i>Ventajas</i>	<i>Limitaciones</i>
Muestreo Raspado Superficie	<ul style="list-style-type: none"> Disuelve y físicamente remueve el residuo Adaptable a una gran variedad de superficies Fácil y económico Permite el muestreo de una área definida Aplicable a una gran variedad de residuos (activos, agentes de limpieza, materias primas, microorganismos, entre otros) 	<ul style="list-style-type: none"> Invasivo Materiales del hisopo o del paño pueden interferir en la determinación analítica El recobro del residuo en la superficie no es total No permite evaluar la limpieza en tuberías, válvulas o sitios de difícil acceso Métodos analíticos de mayor sensibilidad
Muestreo enjuague	<ul style="list-style-type: none"> Adaptable a tuberías y ductos en sistemas cerrados Fácil muestreo No invasivo Fácil aplicación Aplica a sustancias activas, excipientes y agentes de limpieza Permite muestrear una mayor área Permite el muestreo de superficies porosas 	<ul style="list-style-type: none"> En ciertos casos mayor sensibilidad del método analítico No representativo si el residuo no se encuentra homogéneamente distribuido Aplica a componentes o equipos mayores
Muestreo por placebo	<ul style="list-style-type: none"> Considera toda la superficie del producto fabricado No requiere de muestreos adicionales 	<ul style="list-style-type: none"> Especificidad El residuo puede no estar distribuido de manera homogénea No mide el residuo en términos de contenido de superficie Mayor costo Limpieza posterior
Muestreo por partículas visibles	<ul style="list-style-type: none"> Adaptable a una gran variedad de superficies Fácil y económico No se utiliza disolvente 	<ul style="list-style-type: none"> No representativo si el residuo no se encuentra homogéneamente distribuido No cuantitativo No aceptado por la FDA
Muestreo Inmersión	<ul style="list-style-type: none"> Permite estudiar mejor la adherencia del residuo al material. La toma de muestra es fácil al ser realizada fuera del lugar. Llega a todas las partes de la pieza. 	<ul style="list-style-type: none"> Solo es valido para piezas y partes de equipos pequeños. Se pueden producir falsos negativos por el efecto de dilución. Dificulta en determinados casos llegar al peor punto.
Muestreo por cupón	<ul style="list-style-type: none"> Permite estudiar mejor la adherencia del residuo al material. La toma de muestra es fácil al ser realizada fuera del lugar. Se muestra una superficie fija y estandarizada: 25 cm². Fácil inspección visual. 	<ul style="list-style-type: none"> Existe un riesgo de que el cupón caiga durante los procesos, provocando daños en los equipos y/o interfiera con los productos. En ocasiones no es sencillo fijar el cupón a la superficie de los equipos sin dañarlos. Dificulta en determinados casos llegar al peor punto.

4. MÉTODOS ANALÍTICOS DE CUANTIFICACIÓN PARA LA VALIDACIÓN DE LIMPIEZA

Es de suma importancia determinar la sensibilidad de los métodos analíticos empleados para detectar los residuos, trazas o contaminantes. Con las ventajas de la tecnología analítica es posible detectar residuos del proceso de fabricación y de limpieza; aunque se encuentren a bajas concentraciones. Esto solamente significa que los niveles del contaminante sean menores a los límites de detección y sensibilidad del equipo de análisis, por lo tanto debe de existir una relación muy estrecha entre los límites de residuos establecidos y el método analítico empleado para verificar la limpieza del equipo.

La Tabla 2 describe algunos de los posibles sistemas de medición a utilizar en función del residuo. Si el laboratorio farmacéutico cuenta con un método analítico para su determinación con un propósito diferente como, métodos analíticos para el control de materia prima, producto a granel, terminado, en estabilidad, entre otros, el sistema de medición de dicho método puede ser utilizado, siempre y cuando su límite de detección o cuantificación sea apropiado. Una de las ventajas de estos métodos es la especificidad del residuo a los otros componentes de la muestra. ^(6, 7)

Tabla 2. Residuo y Sistemas de medición. ^(6,7)

<i>Residuo</i>	<i>Sistema de medición</i>
Fármaco	CLAR, CG, CCD, Espectroscopía, TOC, ELISA, Electroforesis capilar, Absorción atómica y fluorescencia
Materia prima (excipientes, aditivos)	Volumetría, Conductimetría, Organoléptico, Gravimetría, Electroforesis capilar, Espectroscopía, TOC, CLAR, CCD
Agente de limpieza	Absorción atómica, TOC, Organoléptico, Potenciometría, Osmolaridad, Electroforesis capilar, Espectroscopía, Enzimáticos, Cromatografía de iones, Conductividad
Sanitizantes	Absorción atómica, TOC, Organoléptico, Potenciometría, Osmolaridad, Electroforesis capilar, Espectroscopía
Solventes	CG, Organoléptico, Espectroscopía
Lubricantes	Gravimetría, Organoléptico, Espectroscopía
Biocarga	Cuenta microbiana, Bioluminiscencia
Endotoxinas	Bioensayo y LAL

Entre los sistemas de medición se tienen la dispersión de luz por evaporación, Espectroscopía IR con transformada de Fourier, emisión de electrones estimulados ópticamente, Espectroscopía de masa portátil, microscopía de exploración de electrones y electrodos selectivos de iones. En la Tabla 3 se muestra las ventajas y desventajas de los sistemas de medición de uso generalizado en la determinación de residuos.

Tabla 3. Métodos analíticos comunes: ventajas y desventajas. ^(1, 6, 7)

Método	Ventajas	Desventajas
HPLC o Cromatografía de Líquidos de alta resolución.	Alta sensibilidad y especificidad, cuantitativo	Muy costoso Tiempo largos de análisis
Espectrofotometría UV	Cuantitativo	Sensibilidad moderada No específico
TOC o Análisis de Carbono Orgánico Total.	Amplio espectro Preparación mínima de la muestra Capacidad en línea Detección a bajos niveles.	No específico Solo para muestras solubles en agua
Cromatografía de Gases	Sensible, específico y cuantitativo	Costoso, para residuos volátiles y mayor tiempo de análisis
Cromatografía de Capa Delgada	Sensible, específico y de bajo costo	Preparación laboriosa de la muestra, detección visual y no cuantitativo
ELISA	Sensible y específico	Alto costo, dificultades por desnaturalización de proteínas y laborioso
Electroforesis Capilar	Específico y moderadamente sensible	Alto costo, dificultades por desnaturalización de proteínas y laborioso
Potenciometría	Rápido y de bajo costo	Inespecífico y baja sensibilidad
Conductividad	Rápido y de bajo costo	Inespecífico y baja sensibilidad
Organoléptico	Rápido y de bajo costo	No cuantitativo y subjetivo

Los métodos de amplio espectro apuntan a la determinación de cualquier residuo que pudiera quedar luego de la limpieza del equipo o antes, los métodos más recomendables son:

4.1 CARBONO ORGÁNICO TOTAL (TOC)

Estos métodos pueden ser utilizados para cualquiera de los tipos de muestreo (raspado en superficie Fig. 1, enjuague, placebo, etc. En el caso de muestreo por hisopado para medición por el TOC, hay dos alternativas:

Extracción con agua y medición de TOC

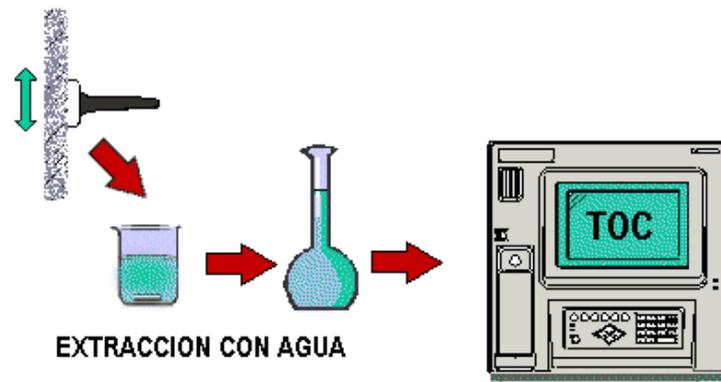


Figura 1. Muestreo por Raspado en superficie y medición en el TOC

Este método es más simple, rápido, es de amplio espectro detecta todos los residuos orgánicos como TOC (Figura 2) o todos los compuestos de carbono como TC (carbono total). Permite determinar compuestos solubles o dispersos en agua, con un nivel de detección muy bajo. Como material de hisopado se puede usar algodón prelavado, lavado con metanol y secado.



Figura 2. Carbono Orgánico Total (TOC)

Medición directa de TOC por combustión del hisopo

Este ensayo es el más sencillo y rápido, ya que no requiere extracción y llevar a volumen. Permite evaluar en sólo 3 minutos todos los residuos que contengan carbono, solubles e insolubles, con un nivel de detección de $10\mu\text{g C/hisopo}$ (Figura 3).^(1, 22)

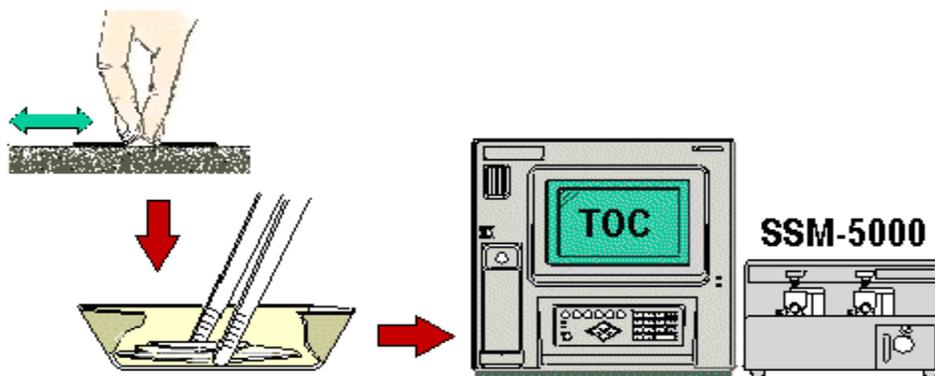


Figura 3. Medición directa por TOC

4.2 CROMATOGRAFÍA DE LÍQUIDOS DE ALTA RESOLUCIÓN (HPLC)

La cromatografía de líquidos de alta presión (HPLC, por sus siglas en inglés) a veces llamada cromatografía de líquidos de alta resolución es una técnica de separación basada en una fase estacionaria sólida y una fase móvil líquida. Las separaciones se logran por procesos de partición, adsorción o intercambio iónico, según el tipo de fase estacionaria empleada. Es un proceso de separación que se lleva a cabo por una distribución de sustancias entre una fase móvil y una estacionaria. Estas sustancias pasan por el sistema cromatográfico al ser distribuidas entre la fase móvil y la fase estacionaria. Como una consecuencia, las sustancias son eluidas en la columna por orden inverso a sus coeficientes de distribución con respecto a la fase estacionaria. Los compuestos que se van analizar se disuelven en un disolvente adecuado y la mayoría de las separaciones tienen lugar a temperatura ambiente.

El éxito en la aplicación del HPLC (Ver Figura 6) para un compuesto depende de la combinación correcta de las condiciones de operación, es decir: el tipo de la columna, la fase móvil la longitud y diámetro de la columna, la velocidad de flujo de la fase de móvil, etc.

La migración diferencial en el HPLC es el resultado del equilibrio de distribución de los componentes de una mezcla entre la fase estacionaria y la fase móvil. Dichos componentes se separan en la columna y al salir de ésta son conducidos por la fase móvil y en el orden en que emergieron, hacia un detector donde se registran sus concentraciones y sus tiempos de retención en la columna. El cromatograma resultante muestra cada compuesto que sale de la

columna en forma de picos simétricos con un tiempo de retención característico por lo que este tiempo puede emplearse para identificar el compuesto. (1, 20)

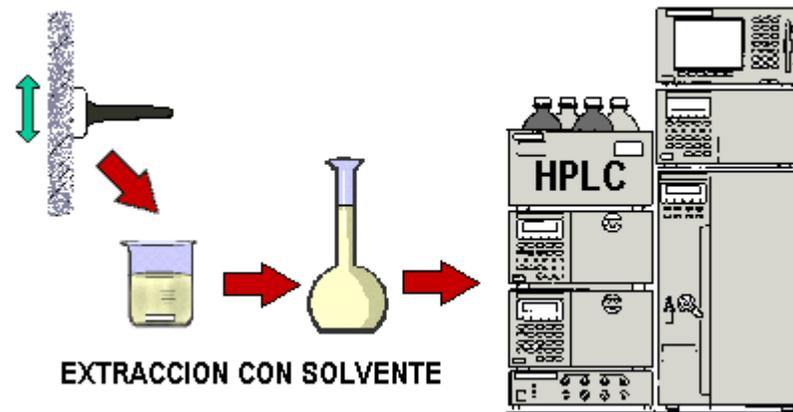


Figura 4. Medición por HPLC

La instrumentación general para HPLC incorpora los siguientes componentes (Fig. 4 y 5):

- Hay un recipiente de disolvente para la fase móvil.
- Bomba.
- Válvulas o “loops”
- Columna
- Manómetro
- Empaque
- Detector ⁽¹⁾

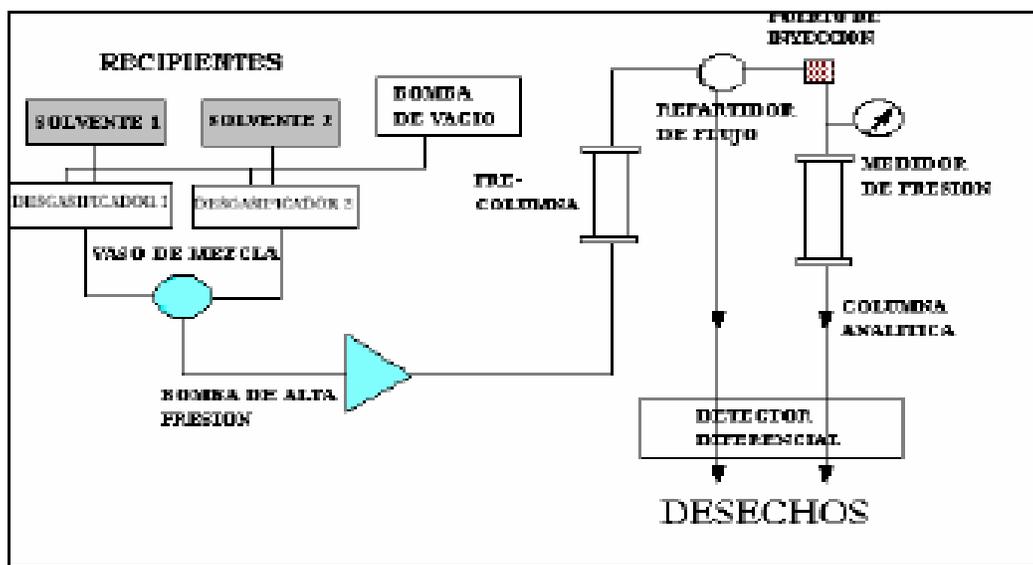


Figura 5. Componentes del cromatografo de líquidos de alta presión (HPLC)



Figura 6. Cromatografo de líquidos de alta presión (HPLC).

4.3 ESPECTROFOTOMETRÍA UV-VIS

Este método se basa en la medición de la cantidad de energía absorbida o emitida por los átomos de un elemento metálico al tratarse en condiciones determinadas. El espectrofotómetro es un instrumento que permite comparar la radiación absorbida o transmitida por una solución que contiene una cantidad desconocida de soluto, y una que contiene una cantidad conocida de la misma sustancia.

Un espectrofotómetro es un instrumento que tiene la capacidad de manejar un haz de Radiación Electromagnética (REM), comúnmente denominado Luz, separándolo en facilitar la identificación, calificación y cuantificación de su energía. Su eficiencia, resolución, sensibilidad y rango espectral, dependerán de las variables de diseño y de la selección de los componentes ópticos que lo conforman. El color de las sustancias se debe a que estas absorben ciertas longitudes de onda de la luz blanca que incide sobre ellas, y sólo vemos aquellas longitudes de onda que no fueron absorbidas.

Los espectrofotómetros modernos que permiten obtener los espectros UV-Visible tanto de muestras líquidas como sólidas y polvos son instrumentos de doble haz. Lo cual quiere decir que el haz lumínico es dirigido tanto a una celda de referencia como a la muestra. Lo anterior se logra desviando el haz de una misma fuente, mediante espejos y rejillas en forma alterna a estas dos celdas a una velocidad del orden de 30 veces por segundo (Fig. 7).⁽¹⁾

El espectrofotómetro mide la absorbancia de una muestra en los espectros de luz ultravioleta (200-400 nm) y visible (400 a 750 nm). El largo de onda es determinado por un prisma que descompone el rayo de luz de acuerdo al largo de onda escogido. Luego la luz pasa por una hendidura que determina la intensidad del haz. Este haz atraviesa la muestra y llega a un tubo fotográfico, donde es medido. La cantidad de luz que atraviesa la muestra es el porcentaje (%) de transmitancia. Podemos usar esta unidad o cambiarla a absorbancia usando la siguiente ecuación:

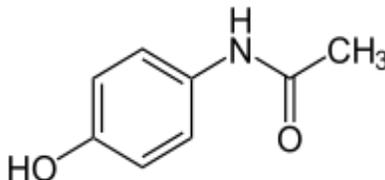
$$\%T = - \text{Log Abs}^{(6)}$$



Figura 7. Espectrofotómetro Lambda 2 Perkin-elmer II

5. PROPIEDADES DEL ACETAMINOFÉN (Principio activo modelo)

ESTRUCTURA



PROPIEDADES QUÍMICAS

Fórmula Química: $C_8H_9NO_2$

Peso Molecular: 151,17 g/mol

Nombre: Paracetamol (Acetaminofén)

Nomenclatura IUPAC: *N*-(4-hidroxifenil)etanamida, *N*-acetil-para-aminofenol y para-acetil-aminofenol.

PROPIEDADES FÍSICAS

Punto de Fusión: 169°C

Densidad: 1,293 g/cm³

Solubilidad: 1,4 g/100 ml (20 °C) también soluble en etanol, metanol, dimetilformamida.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

El paracetamol (DCI) o acetaminofén es un fármaco con propiedades analgésicas, sin propiedades antiinflamatorias clínicamente significativas. Actúa inhibiendo la síntesis de prostaglandinas, mediadores celulares responsables de la aparición del dolor.

Además, tiene efectos antipiréticos. Se presenta habitualmente en forma de cápsulas, comprimidos, supositorios o gotas de administración oral.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

El paracetamol se absorbe rápida y completamente por vía oral, y bastante bien por vía rectal, teniendo la ventaja de evitar el primer paso hepático. Existen también preparaciones intravenosas. La biodisponibilidad es muy elevada (cercana al 100%) y se metaboliza principalmente en el hígado, donde la mayor parte se convierte en compuestos inactivos por formación de sulfatos y glucuronidos, y posteriormente es excretado por los riñones. Solamente una pequeña proporción se metaboliza mediante el sistema enzimático del citocromo P-450 en el hígado, por acción de las oxidasas mixtas, originando N-acetilbenzoquinoneimida que es inactivado por reacción con los grupos sulfhidrido del glutatión y eliminado en la orina conjugado con cisteína y ácido mercaptúrico. Dosis elevadas de paracetamol, saturan sus otras dos vías metabólicas y se crea un exceso de N-acetilbenzoquinoneimida que agota los niveles hepáticos de glutatión. Entonces el metabolito puede reaccionar covalentemente con aminoácidos de las enzimas y proteínas hepáticas, a las que inactiva y llega a provocar necrosis hepática aguda. Los niños tienen una menor capacidad de glucuronidación, lo que los hace más susceptibles a sufrir este trastorno. Su vida media de eliminación es de 4 horas aproximadamente.

TOXICIDAD

La dosis tóxica de paracetamol es muy variable. En adultos, dosis únicas por encima de 10 gramos o 140 mg/kg tienen una probabilidad razonable de causar hepatotoxicidad. En adultos, dosis de más de 25 gramos son potencialmente letales. También puede darse hepatotoxicidad cuando dosis pequeñas pero múltiples superan dichas cantidades en 24 horas, o mediante ingesta crónica de pequeñas dosis. Sin embargo, la sobredosis involuntaria de paracetamol en niños raramente tiene como resultado este tipo de toxicidad.
(9, 44)

ED₅₀ (Dosis Efectiva) = 500 mg/Kg

LD₅₀ (Dosis Tóxica) = 338 mg/Kg por vía Oral en ratón.

6. REGULACIÓN DE LA VALIDACIÓN DE LA LIMPIEZA

En el caso de la FDA y la NOM-059 establecen que un programa de validación de limpieza debe de estar DOCUMENTADO para tener la evidencia de que se llevó a cabo y es necesario cumplir con las siguientes expectativas:

- Exista un procedimiento general escrito y firmado sobre como se validará el procedimiento de limpieza, establecer quien es el responsable de la realización y aprobación del estudio de validación, el criterio de aceptación, y cuando se requerirá la revalidación.
- Protocolos de validación escritos y firmados, estudios que serán realizados en cada sistema o pieza del equipo, en los que se deben de establecer los

procedimientos de limpieza y los métodos analíticos, incluyendo la sensibilidad de dichos métodos.

- Revisión y firma de que los estudios de validación se realizan de acuerdo a los protocolos, y firma de los resultados de los estudios. Reporte Final de validación, el cual será aprobado por el director y el que se establezca si es o no válido el procedimiento de limpieza. Además de los datos que soporten la conclusión de que los residuos se han reducido a “un nivel aceptable”.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Validación es una parte esencial de las buenas prácticas de Fabricación (BPF); actualmente los conceptos se han reconocido por su valor para asegurar las características de la calidad de los diferentes productos farmacéuticos que permitirán obtener resultados similares de manera consistente en cualquier momento. La validación se divide en 5 categorías y parte de ella es la Validación de la limpieza, en la que se establece una evidencia documental de que, un determinado proceso de limpieza reduce de manera constante los residuos en la superficie del equipo de fabricación, a un nivel aceptable preestablecido. La “limpieza de equipo” es parte de los requerimientos de la NOM-059-SSA1-2006 (3.89, 14.8), GMP (21 CFR 211.67) y de otras regulaciones nacionales como internacionales.

En la Planta Piloto Farmacéutica de la FES-Zaragoza se contempla un programa de Validación de Procesos, y como parte de éste surge la necesidad de validar el proceso de limpieza de la encapsuladora Dott & Bonapace; ya que es uno de los equipos de fabricación de medicamentos con mayor demanda en la Planta Piloto. Con el fin de establecer los lineamientos en un Protocolo de Validación de Limpieza y de esta manera garantizar una limpieza adecuada para evitar contaminación cruzada en el proceso de fabricación de los productos subsiguientes en dicho equipo, ya que frecuentemente se fabrican cápsulas de Acetaminofén, Acido acetilsalicílico, Metronidazol, Ibuprofeno, Clorhidrato de tiamina y Cloruro de potasio principalmente en el módulo de Tecnología Farmacéutica II. El criterio a seguir para establecer límites permisibles de residuos contaminantes de los diferentes principios activos que se manejan se fundamentarán en el método del peor de los casos. No obstante lo referido en la literatura específica que debe ser el principio activo más tóxico (DL_{50}) o con el Índice Terapéutico más estrecho, menos soluble en agua o más difícil de limpiar (criterio visual). (6, 7, 11)

En este trabajo se designó como modelo de estudio al Acetaminofén; ya que es uno de los fármacos más utilizados en la fabricación de cápsulas con mayor demanda en el equipo Dott & Bonapace. Con la documentación que se genere en (Protocolo de Validación de Limpieza) este trabajo se incorporará en el acervo documental con el que se cuenta y que éste sirva como guía para la validación de limpieza de otros equipos de fabricación de la Planta Piloto siendo, también un apoyo didáctico en el aprendizaje de los alumnos sobre Validación de procesos.

IV. OBJETIVO

OBJETIVO GENERAL

Obtener la Validación del Proceso de Limpieza de la Encapsuladora Dott & Bonapace de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza

Objetivos Particulares:

- Revisión retrospectiva de los Principios activos que fueron encapsulados en un periodo de 5 años (2003-2008) en los proyectos de docencia de los alumnos de Tecnología Farmacéutica II del área de Farmacia.
- Establecer el principio activo con el cual se realizará la Validación de la limpieza de equipos con base al Índice Terapéutico más estrecho.
- Elaborar el Protocolo para la Validación del Proceso de Limpieza de la Encapsuladora Dott&Bonapace.
- Establecer el método de cuantificación de trazas para el principio activo seleccionado.
- Realizar la Validación del Proceso de limpieza de la Encapsuladora Dott & Bonapace aplicando el Protocolo de Validación correspondiente

V. HIPÓTESIS

Al efectuar la fabricación de cápsulas de Acetaminofén y llevar a cabo el proceso de limpieza adecuado en la Encapsuladora Dott & Bonapace la validación de limpieza de este equipo, mediante un muestreo por raspado en superficie asegurarán que los límites de residuos permitidos para este principio activo sean menores a 10 ppm; obteniendo una limpieza de equipo bien realizada que no permita contaminación cruzada en la fabricación de cápsulas de principios activos subsecuentes.

VI. METODOLOGÍA

Documentación básica necesaria para llevar acabo algunas de las etapas en la validación de limpieza:

- PNO de operación de limpieza, desarmado y armado de la encapsuladora marca Bonapace (PNO-0141-07-01).
- PNO de operación para el manejo de la encapsuladora Bonapace (PNO-0085-07-03).
- PNO de limpieza general y parcial de áreas de fabricación de Productos No Estériles (PNO-0118-04-01).
- PNO para ciclo de sanitizantes (PNO-0171-08-01)
- Manual de operación y mantenimiento de la Encapsuladora marca Dott & Bonapace.
- PNO de operación de la elaboración de Protocolos de calificación de equipo (PNO-0135-07-01).
- PNO de operación para la elaboración de Reportes de calificación (PNO-0142-07-01).

Equipo e Instrumentos:

- Encapsuladora marca BONAPACE (Orientadora modelo A/B-4/S con No. de inventario UNAM 206280 y Llenadora modelo B/B-3/S con No. de inventario UNAM 206279) con capacidad para 150 cápsulas.
- Accesorios de la Encapsuladora marca BONAPACE para cápsulas No. 0.
- Balanza Analítica (marca Ohaus No. de inventario 1468719)
- Espectrofotómetro (marca Perkin Elmer Lambda II UV/VIS con No. de inventario 876951)
- Estufas de Estabilidad (marca Caisa con No. de inventario 322568)
- Refrigerador (marca Nieto con No. de inventario 1430746)
- Micropipeta manual (marca Handy Step con No. de inventario 1003352)
- Incubadora (marca con No. de inventario FELISA 2131766)
- Autoclave (marca con No. de inventario 1468724)

Material

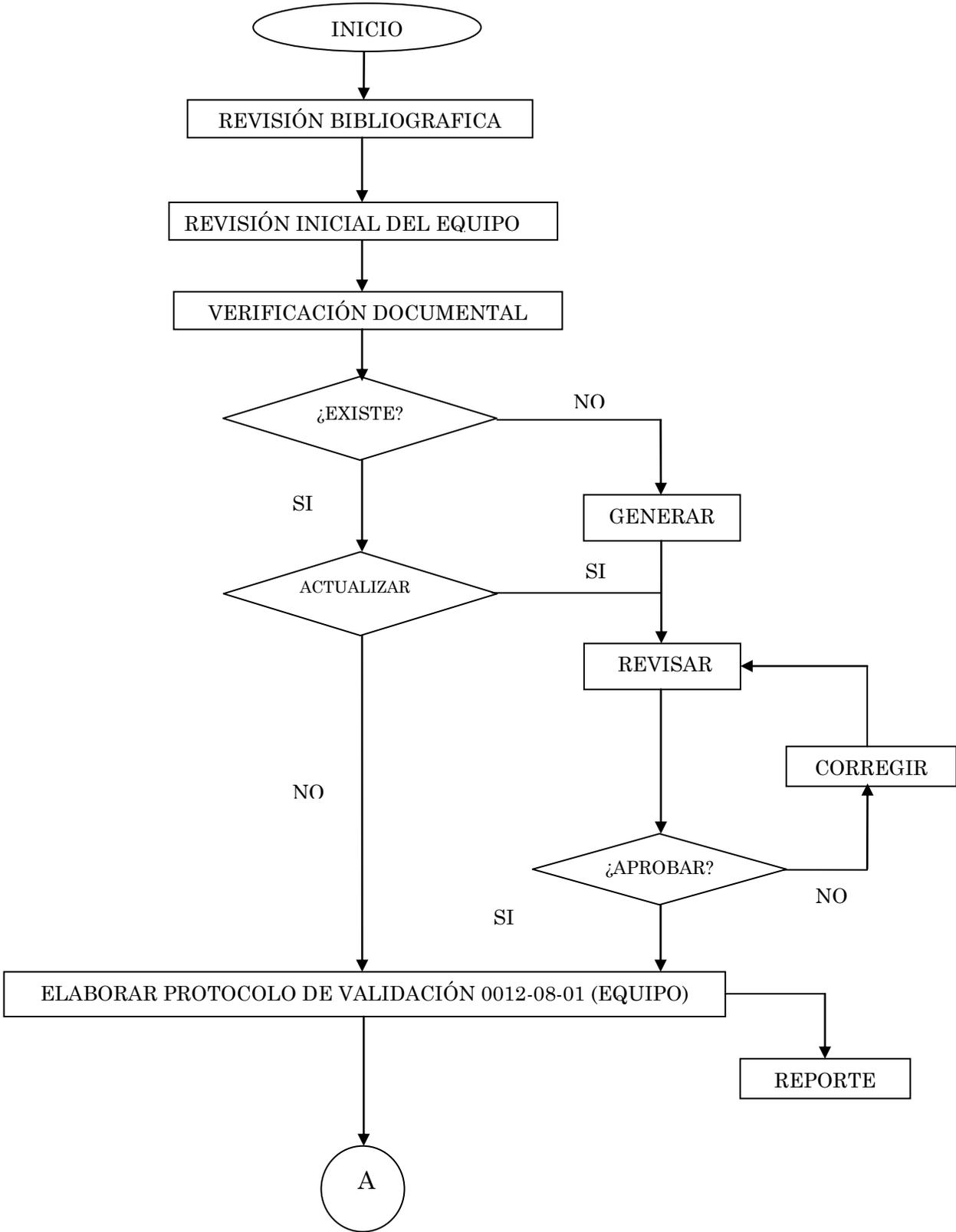
- Puntas PD eppendorf (1, 2.5, 5, 10,25, 50mL marca Plastibrand)
- Matraz volumétrico (100 y 500 mL marca Kimax, Pyrex)
- Gradillas metálicas
- Tubos de ensayo (13x150 marca Pyrex)
- Tubos de ensayo (13x150 maraca Pyrex con tapa de baquelita)

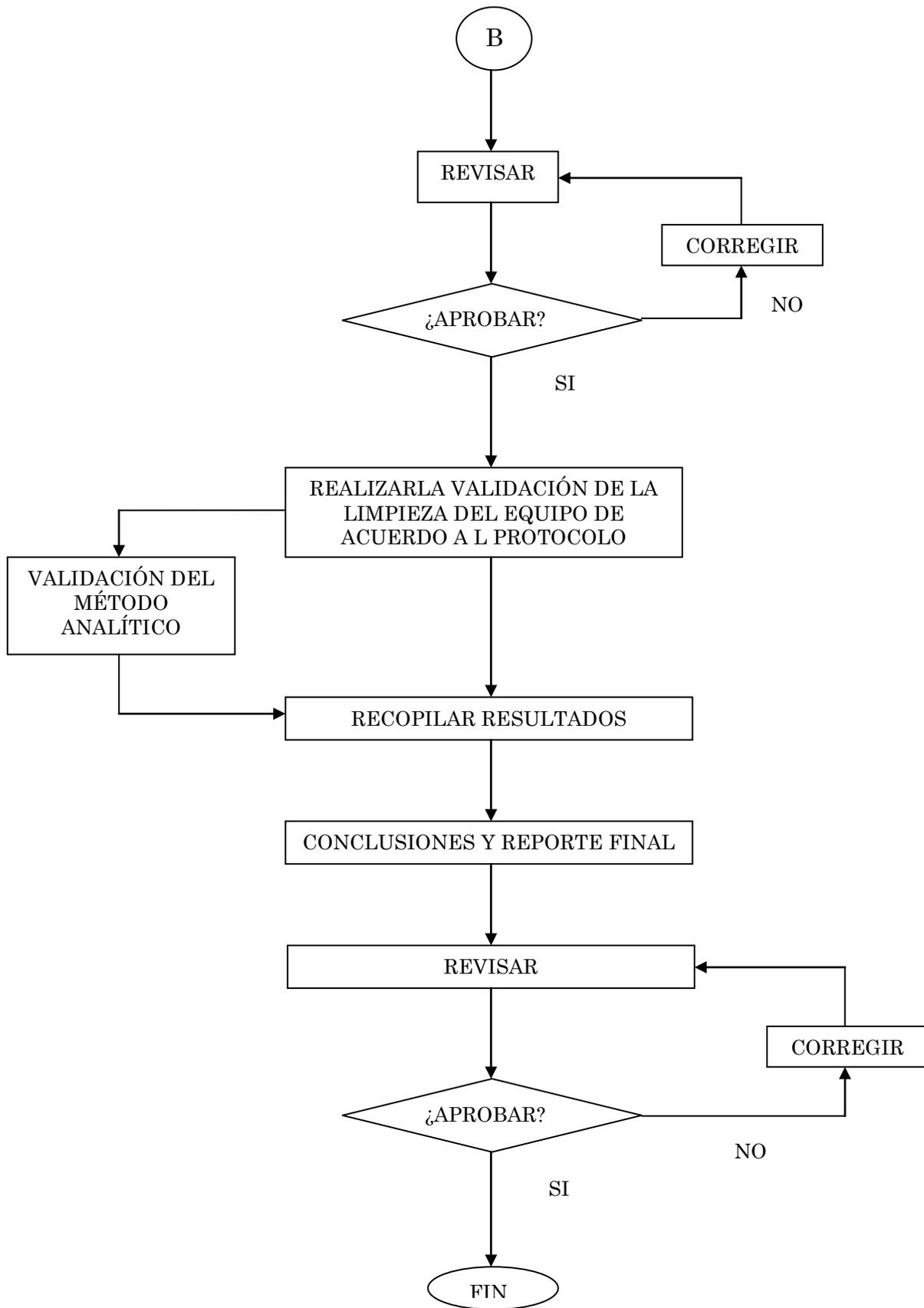
- Vasos de precipitado (150, 250, 400 mL marca Kimax, Pyrex)
- Pipeta volumétrica (10 mL marca Kimax)
- Hisopos (marca Texwipe TX 710A)
- Marcos de acero inoxidable (5x5 cm, 10x10 cm)
- Cajas Petri (marca Kimax, Pyrex)
- Placas de acero inoxidable (20x20)
- Vortex (marca CRAFT con No. de inventario 310500)

Materias Primas y Reactivos:

- Acetaminofén grado USP
- Pharmatose DCL 11 USP
- Agar Soya Trypticaseína
- Agar Papa dextrosa
- Agua destilada o bidestilada
- Alcohol Metílico
- Detergente (Bacte)
- Sanitizante (Germi-Bac)
- Cápsulas de Gelatina dura No. 0 (marca Capsugel)

MÈTODO (DIAGRAMA DE FLUJO)





DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

A. PRIMERA PARTE

A) Revisión Bibliográfica:

1. Revisión retrospectiva de los Principios activos y excipientes utilizados en la fabricación de cápsulas de gelatina dura (5 años).
2. Elección del Principio Activo con el Índice Terapéutico.

2.1 Metodología de Elección del Residuo

Se busco el LD₅₀ (Dosis Letal media) y la ED₅₀ (Dosis Efectiva media) del contaminante, para calcular el Índice Terapéutico (IT) o Margen de Seguridad, en base a ala siguiente fórmula):

$$IT = \frac{LD_{50}}{ED_{50}}$$

- B) Evaluar las condiciones del equipo y forma de operación (PNO de limpieza del equipo y de áreas no estériles) mediante una inspección visual.
- C) Recopilar la documentación relacionada a la encapsuladora (Manual del proveedor del equipo, PNO limpieza y Operación).
- D) Recopilar la documentación relacionada al área (PNO de limpieza).
- E) Revisar PNO'S recopilados.
- F) Revisar la documentación por los asesores de tesis.
- G) Elaborar Protocolo para la validación de la limpieza del equipo de acuerdo al Procedimiento Normalizado de Operación para elaborar protocolos de calificación de equipo (PNO-0135-07-01)

B. SEGUNDA PARTE

- H) Revisar el protocolo y el reporte por los asesores.
- I) Aprobar protocolo y reporte por el Responsable Sanitario de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.
- J) Realizar la Validación de la Limpieza de la Encapsuladora Dott & Bonapace, del área de encapsulado de acuerdo al Protocolo de Validación del Proceso de Limpieza de la Encapsuladora marca Dott Bonapace (P-0012-08-01):
 1. Limpieza del Área de Encapsulado.
 2. Limpieza del la encapsuladora Dott Bonapace
 3. Control Microbiológico.
 4. Fabricación de Cápsulas de Acetaminofén.
 5. Toma de Muestras.
 6. Análisis de muestras

- K) Registrar los resultados obtenidos en el Protocolo correspondiente.
- L) Elaborar el informe final con respecto a la Validación de la limpieza de la Encapsuladora Dott & Bonapace de acuerdo al Procedimiento Normalizado de Operación para la elaboración de reportes de calificación PNO-0142-07-01.
- M) Analizar los resultados y realizar las conclusiones pertinentes.
- N) Corregir el informe de acuerdo a las correcciones realizadas por los asesores.
- O) Aprobar el informe final por el Responsable Sanitario de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.
- P) Realizar el análisis de resultados del proyecto.
- Q) Conclusiones finales del proyecto.

VII. RESULTADOS

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Durante la revisión bibliográfica se obtuvieron los siguientes Principios activos y Excipientes más utilizados durante la fabricación de capsulas:

Tabla 4. Revisión Retrospectiva de los Principios activos y excipientes utilizados en la encapsuladora Dott & Bonapace

<i>Principio activo</i>	<i>Excipiente</i>
Acetaminofén	Ácido esteárico
Ácido acetilsalicílico	Almidón
Clorhidrato de tiamina	Estearato de magnesio
Cloruro de potasio	Fécula BH
Ibuprofeno	Helmcel 100
Metronidazol	Lactosa
Monohidrato de tiamina	Pharmatose DC 11
Sulfato ferroso	Talco

ELECCIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO (Contaminante) EN BASE AL ÍNDICE TERAPÉUTICO (Margen de Seguridad)

Los datos obtenidos para el IT en base al DE₅₀ y LD₅₀, fueron los siguientes:

Tabla 5. Lista de Factores considerados para la elección del Principio activo de prueba en la validación

<i>Principio activo</i>	<i>Solubilidad</i>	<i>Tamaño del Lote</i>	<i>Dosis Efectiva (ED₅₀)</i>	<i>Dosis Tóxica (LD₅₀)</i>
Acetaminofén	Soluble en agua 1,4 g/100 ml (20 °C) también muy soluble en metanol y etanol.	1000 Cápsulas	500 mg	338 (mg/Kg)
Ácido acetilsalicílico	Soluble en agua, soluble en alcohol y éter	1000 Cápsulas	600 mg	1.100 (mg/Kg)
Clorhidrato de tiamina	Soluble en agua, poco soluble en etanol	800 Cápsulas	100 mg	8224 (mg/Kg)
Cloruro de potasio	Soluble en agua, poco soluble en etanol y glicerina	800 Cápsulas	1000 mg	380 (mg/Kg)

Ibuprofeno	Insoluble en agua, soluble en acetona, diclorometano éter y metanol	950 Cápsulas	600 mg	1050 (mg/Kg)
Metronidazol	Poco Soluble en agua y soluble en alcohol	1000 Cápsulas	400 mg	5000 (mg/Kg)
* Sulfato ferroso	Soluble en agua e insoluble en etanol	800 Cápsulas	100 mg	1520 (mg/Kg)

*Fue utilizado para Producir un solo lote.

Con los resultados obtenidos (**Tabla 3**), se eligió en utilizar el componente que presente el IT más estrecho ya que constituye una relación entre la dosis del principio activo que causa la muerte o un efecto nocivo y la dosis que causa el efecto terapéutico deseado, proporcionando el mejor margen de seguridad:

Tabla 6. Cálculo del Margen de Seguridad

<i>Principio activo</i>	<i>Margen de Seguridad (Índice Terapéutico)</i>
Acetaminofén	0.676
Ácido acetilsalicílico	2.5
Clorhidrato de tiamina	82.24
Cloruro de potasio	0.38
Ibuprofeno	1.75
Metronidazol	6.25
Sulfato ferroso	15.2

DOCUMENTOS RECOPIRADOS

Documentos necesarios para llevar a cabo la inspección visual del equipo:

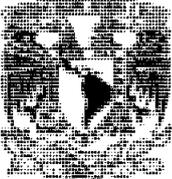
Nombre del Documento	Código de identificación
PNO de operación de limpieza, desarmado y armado de la encapsuladora marca Bonapace	PNO-0141-07-01
PNO de operación para el manejo de la encapsuladora Bonapace	PNO-0085-07-03
PNO de limpieza general y parcial de áreas de fabricación de Productos No Estériles	PNO-0118-04-01
PNO para ciclo de sanitizantes	PNO-0171-08-01
Dott & Bonapace Pharmaceutical Machinery Division. Instructions manuals, semi-automatic capsule inserter (Mod. AB-4S) and capsule filling machine (Mod. BB-3S).	Manual del Proveedor,

DOCUMENTOS GENERADOS

Nombre del Documento	Código de identificación
Protocolo de validación del proceso de limpieza de la encapsuladora marca Dott Bonapace	P-0012-08-01
Reporte de validación del proceso de limpieza de la encapsuladora marca Dott Bonapace	*P-0012-08-01

*El código de Identificación de este documento (reporte de validación) es el mismo que su respectivo protocolo de validación según lo establecido en el PNO-0142-07-01.

A continuación se presentan los documentos generados para la validación de la limpieza de la encapsuladora Dott & Bonapace, la cual se menciona en la tabla anterior.

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA		
PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL PROCESO DE LIMPIEZA DE LA ENCAPSULADORA MARCA DOTT & BONAPACE	Código: P-0012-08-01	Sustituye: NUEVO	Página 35 de 26
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: Mayo del 2010	Próxima revisión: Mayo del 2012	

1. OBJETIVO

Establecer los lineamientos para la validación del Proceso de limpieza, así como los criterios de aceptación de residuos de la encapsuladora marca Dott Bonapace en los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza, para garantizar que la limpieza del equipo se efectuó exhaustivamente y evitar contaminación cruzada con productos de fabricación subsecuentes.

2. ALCANCE

Este protocolo aplica a la encapsuladora marca Dott & Bonapace: orientadora modelo A/B-4/S con número de inventario UNAM 206280 y llenadora modelo B/B-3/S con número de inventario UNAM 206279 de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

3. DISTRIBUCIÓN

Este protocolo está dirigido a: Profesores, Alumnos, Servicio Social, Tesistas, Técnicos académicos y personas involucradas en la Validación de la limpieza de equipos de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza.

4. POLÍTICAS

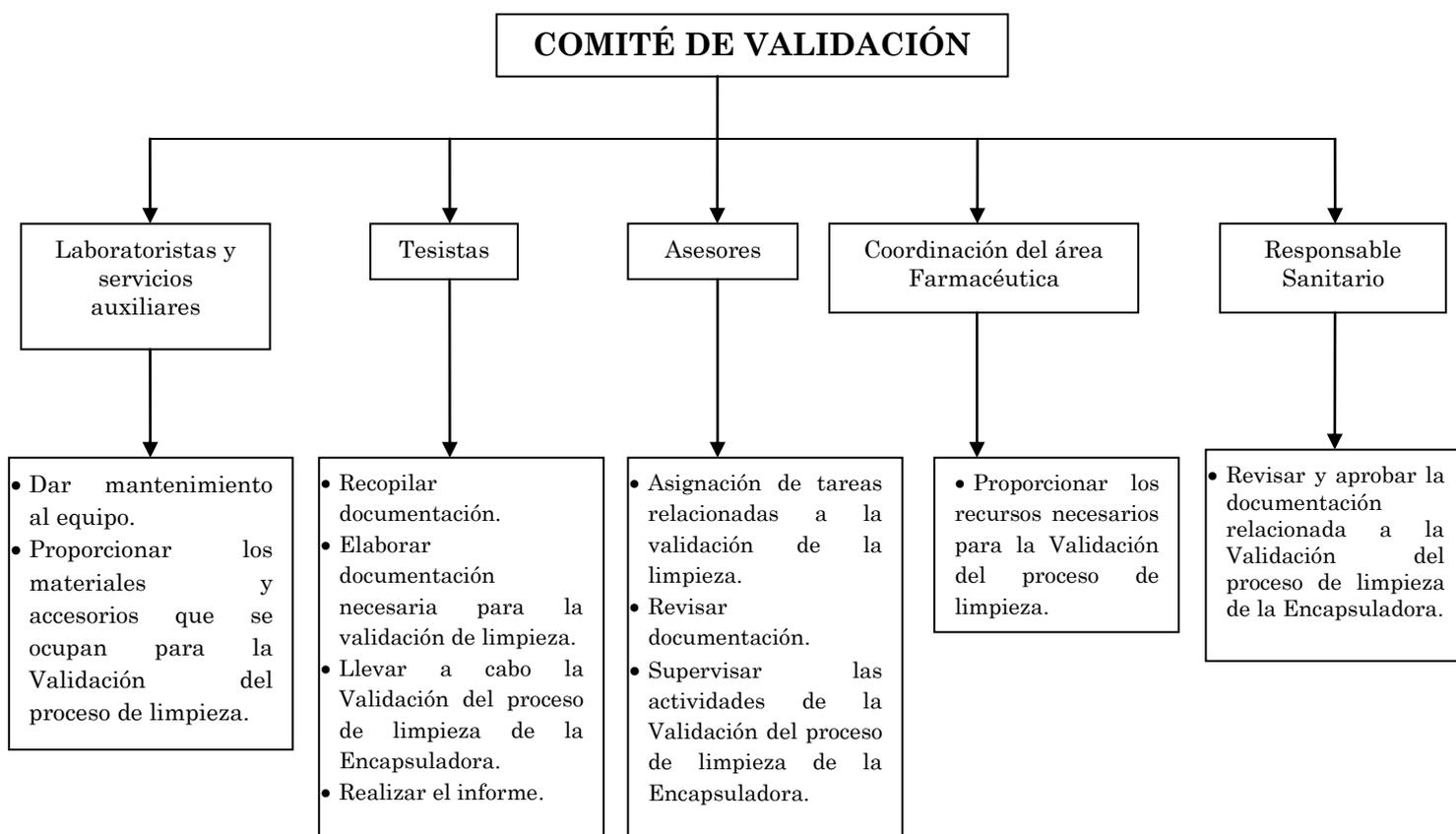
4.1 Es responsabilidad de la o las personas que van a realizar la validación de la limpieza del equipo de revisar y aplicar los documentos correspondientes.

4.2 Es responsabilidad de los profesores conocer y dar a conocer este Protocolo a los alumnos y demás usuarios del equipo.

ELABORADO POR: QFB. M ^a DE LOURDES CERVANTES M. QFB. DOMITILA BURGOS JARA RUBIO ORTIZ LUCIA FECHA: 12-Mayo-2010	REVISADO POR: QFB. M ^a CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ FECHA: 14-Mayo-2010	APROBADO POR: CÓMITE ACADÉMICO DE LA CARRERA DE QFB. FECHA: 26-Mayo-2010
--	--	--

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA ÁREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA		
	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL PROCESO DE LIMPIEZA DE LA ENCAPSULADORA MARCA DOTT & BONAPACE	Código: P-0012-08-01	
Área o módulo: FABRICACIÓN		Inicio de vigencia: Mayo del 2010	Próxima revisión: Mayo del 2012

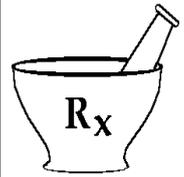
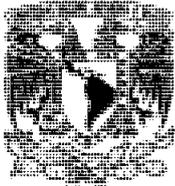
5. RESPONSABILIDADES



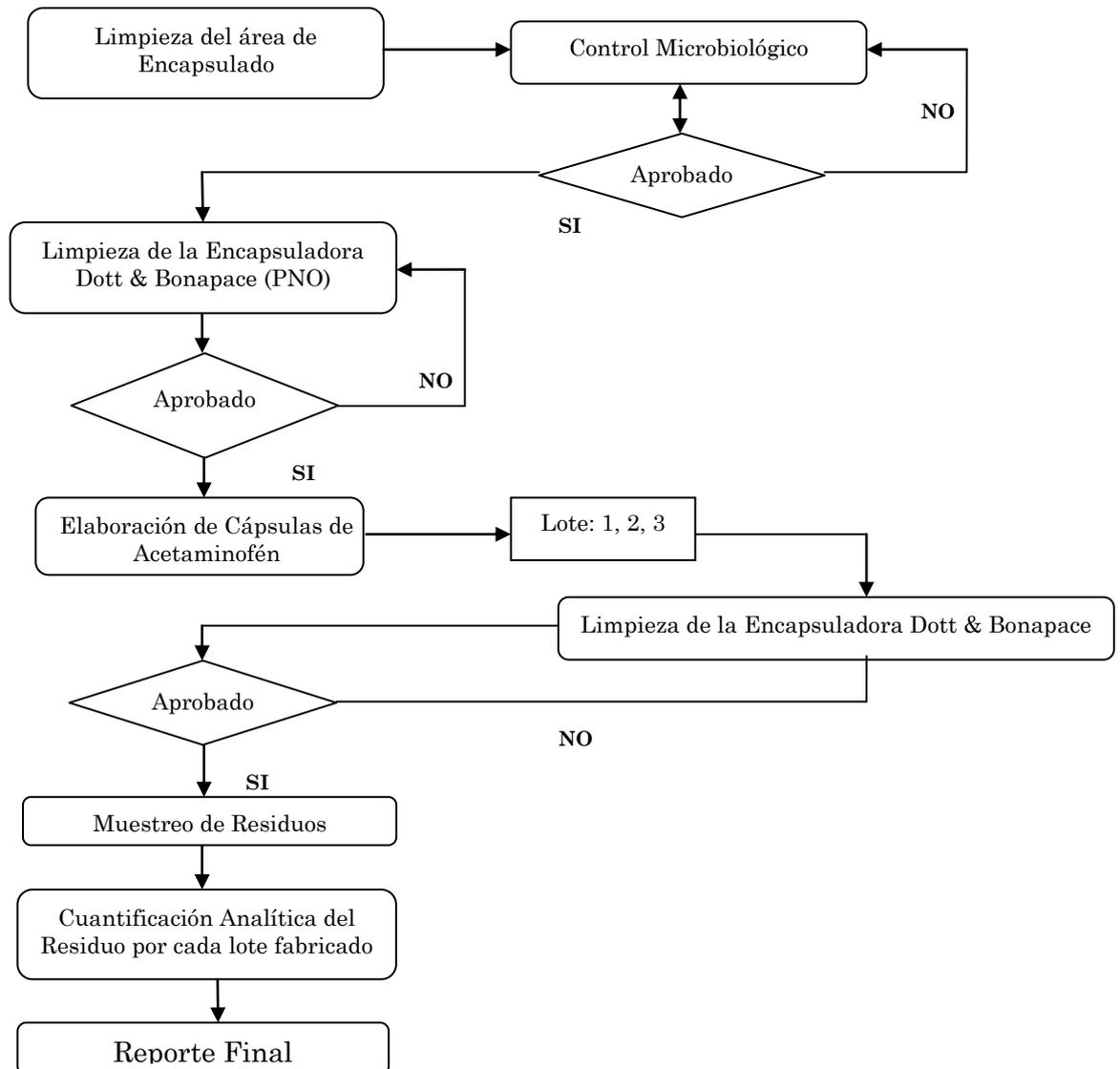
6. CRITERIOS DE REVALIDACIÓN

La validación de la limpieza se mantendrá vigente a menos que sufra cualquier cambio crítico al método de muestreo y/o método analítico, que diera lugar a una validación como tal. La validación de la limpieza se mantendrá vigente un año a partir de la finalización de la ejecución del protocolo de validación correspondiente a cada equipo. ^(3, 14)

ELABORADO POR: QFB. M ^a DE LOURDES CERVANTES M. QFB. DOMITILA BURGOS JARA RUBIO ORTIZ LUCIA FECHA: 12-Mayo-2010	REVISADO POR: QFB. M ^a CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ FECHA: 14-Mayo-2010	APROBADO POR: CÓMITE ACADÉMICO DE LA CARRERA DE QFB. FECHA: 26-Mayo-2010
--	--	--



7. DIAGRAMA DE FLUJO



ELABORADO POR:
QFB. M^a DE LOURDES CERVANTES M.
QFB. DOMITILA BURGOS JARA
RUBIO ORTIZ LUCIA

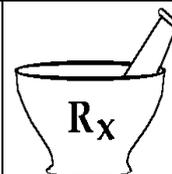
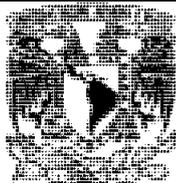
FECHA: 12-Mayo-2010

REVISADO POR:
QFB. M^a CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ

FECHA: 14-Mayo-2010

APROBADO POR:
CÓMITE ACADÉMICO DE LA CARRERA
DE QFB.

FECHA: 26-Mayo-2010



PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL PROCESO DE LIMPIEZA DE LA ENCAPSULADORA MARCA DOTT & BONAPACE	Código: P-0012-08-01	Sustituye: NUEVO	Página 4 de 26
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: Mayo del 2010	Próxima revisión: Mayo del 2012	

8. CRONOGRAMA

ACTIVIDADES	TIEMPO (Horas)														
	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	48	72	96
Limpieza del área de Encapsulado	■														
Limpieza de la Encapsuladora					■	■	■	■							
Fabricación									■	■					
Limpieza de la Encapsuladora										■	■				
Muestreo (Raspado en superficie)													■		
Cuantificación Analítica														■	
Reporte Final															■

NOTA: Cada cuadro se refiere a 2 horas

9. ORGANIZACIÓN DEL DOCUMENTO

Este documento esta dividido en las siguientes secciones:

- **Sección 1.** Información General de la Encapsuladota Dott Bonapace.
- **Sección 2.** Proceso de Limpieza
 - 2.1 Limpieza del área de Encapsulado.
 - 2.2 Control Microbiológico del Área.
 - 2.2 Limpieza de la Encapsuladora y Llenadora marca Dott Bonapace.
- **Sección 3.** Proceso de Fabricación
 - 3.1 Fabricación de 3 lotes de Cápsulas de Acetaminofén.
 - 3.2 Limpieza de la Encapsuladora Dott Bonapace.
 - 3.3 Muestreo para Cuantificación de residuos.
- **Sección 4.** Cuantificación Analítica.
 - 4.1 Aplicación del Método Analítico para la cuantificación del posible contaminante.
 - 4.2 Límite Analítico de Aceptación del residuo (LAAR) basado en el nivel de 10ppm.
- **Sección 5.** Reporte de Validación del Proceso de Limpieza.

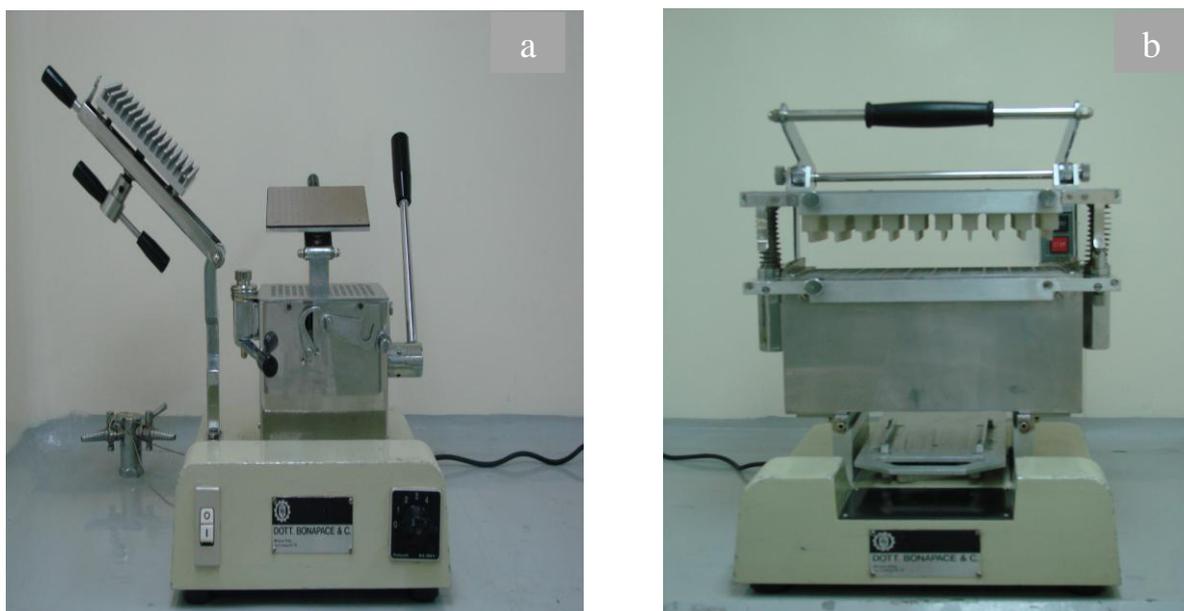
ELABORADO POR: QFB. M ^a DE LOURDES CERVANTES M. QFB. DOMITILA BURGOS JARA RUBIO ORTIZ LUCIA FECHA: 12-Mayo-2010	REVISADO POR: QFB. M ^a CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ FECHA: 14-Mayo-2010	APROBADO POR: CÓMITE ACADÉMICO DE LA CARRERA DE QFB. FECHA: 26-Mayo-2010
--	--	--

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA		
PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL PROCESO DE LIMPIEZA DE LA ENCAPSULADORA MARCA DOTT & BONAPACE	Código: P-0012-08-01	Sustituye: NUEVO	Página 5 de 26
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: Mayo del 2010	Próxima revisión: Mayo del 2012	

SECCIÓN 1. INFORMACIÓN GENERAL DE LA ENCAPSULADORA DOTT BONAPACE

Encapsuladora (llenadora y orientadora) semi-automática marca **Dott & Bonapace** diseñada con 150 cavidades para llevar a cabo una producción promedio de 3000 cápsulas/hora con dos operarios y 1,500 cápsulas/hora con un operario. La encapsuladora puede utilizar los tipos de cápsulas: Snap-Fit o Lock, Coni Snap y estándar. ⁽¹⁰⁾

Orientadora de cápsulas semi-automática modelo **A/B-4/S** para llenar las charolas alimentadoras con las cápsulas vacías y cerradas para los tipos de cápsulas **Snap – Fit o Lock, Coni Snap y estándar**. La **figura 1** muestra los dos equipos utilizados para la fabricación de cápsulas (Llenadora a y Orientadora b).



Fotografía 1. Llenadora a y Orientadora b marca **Dott & Bonapace**.

ELABORADO POR: QFB. M ^a DE LOURDES CERVANTES M. QFB. DOMITILA BURGOS JARA RUBIO ORTIZ LUCIA FECHA: 12-Mayo-2010	REVISADO POR: QFB. M ^a CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ FECHA: 14-Mayo-2010	APROBADO POR: CÓMITE ACADÉMICO DE LA CARRERA DE QFB. FECHA: 26-Mayo-2010
--	--	--

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA		
PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL PROCESO DE LIMPIEZA DE LA ENCAPSULADORA MARCA DOTT & BONAPACE	Código: P-0012-08-01	Sustituye: NUEVO	Página 6 de 26
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: Mayo del 2010	Próxima revisión: Mayo del 2012	

SECCIÓN 2. PROCESO DE LIMPIEZA

Se requieren los siguientes Procedimientos Normalizados de Operación (PNO's) para llevar a cabo el proceso de Limpieza:

- PNO de operación de limpieza, desarmado y armado de la encapsuladora marca Bonapace (PNO-0141-07-01).
- PNO de operación para el manejo de la encapsuladora Dott & Bonapace (PNO-0085-07-03).
- PNO de limpieza general y parcial de áreas de fabricación de Productos No Estériles (PNO-0118-04-01).
- PNO para ciclo de sanitizantes (PNO-0171-08-01)

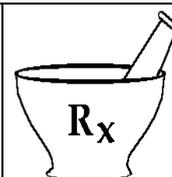
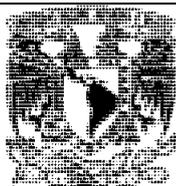
OBJETIVO:

- Revisar el PNO de Operación de la Encapsuladora para conocer cada una de las partes de las que esta compuesta la encapsuladora.
- Verificar que el proceso de limpieza del Área de productos No Estériles cumplan con lo establecido en el PNO-0118-04-01).
- Verificar por medio del Control Microbiológico que no existen partículas (viables) que puedan afectar a la toma de muestras dando falsos positivos.
- Verificar que el proceso de limpieza de la Orientadora y Llenadora cumplan con lo establecido en el PNO-0141-07-01.

METODOLOGÍA

Realizar las siguientes pruebas llevando a cabo la metodología propuesta en la parte de Requerimientos numeral 2.1 y 2.2.

ELABORADO POR: QFB. M ^a DE LOURDES CERVANTES M. QFB. DOMITILA BURGOS JARA RUBIO ORTIZ LUCIA FECHA: 12-Mayo-2010	REVISADO POR: QFB. M ^a CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ FECHA: 14-Mayo-2010	APROBADO POR: CÓMITE ACADÉMICO DE LA CARRERA DE QFB. FECHA: 26-Mayo-2010
--	--	--



PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL PROCESO DE LIMPIEZA DE LA ENCAPSULADORA MARCA DOTT & BONAPACE	Código: P-0012-08-01	Sustituye: NUEVO	Página 7 de 26
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: Mayo del 2010	Próxima revisión: Mayo del 2012	

REQUERIMIENTOS

2.1 LIMPIEZA DEL ÁREA DE ENCAPSULADO (PNO-0118-04-01)

Aplicar el PNO-0118-04-01 para llevar a cabo la limpieza del área, el cual debe de cumplir con las especificaciones descritas en este procedimiento.

2.2 CONTROL MICROBIOLÓGICO DEL ÁREA

REQUERIMIENTO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	MÉTODO DE PRUEBA	RESULTADO	DICTAMEN
Partículas Viables	100 UFC/ placa*	Colocar dos placas de agar Soya tripticaseína sobre la mesa de trabajo, expuestas al medio ambiente durante 4 hrs. Repetir esta operación por duplicado	< 10 UFC/placa	ACEPTADO
Partículas viables/m ³	100 000/m ³ partículas de 0.5-5 µm	Realizar el conteo con un contador de partículas de 0.05 m ³ por triplicado.	*3857914 Partículas	NO CUMPLE

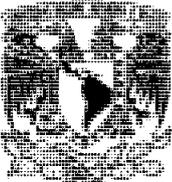
*Dato teórico obtenido de la Referencia No. 10

2.3 LIMPIEZA DE LA ENCAPSULADORA Y LLENADORA MARCA DOTT BONAPACE (PNO-0141-07-01)

Aplicar el PNO-0141-07-01 para llevar a cabo la limpieza del área, el cual debe de cumplir con las especificaciones descritas en este procedimiento.

REQUERIMIENTO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	MÉTODO DE PRUEBA	RESULTADO	DICTAMEN
Orientadora	No existen Partículas Visibles.	Visual	No hay partículas visibles	ACEPTADO
Llenadora	No existen Partículas. Visibles	Visual	No hay partículas visibles	ACEPTADO

ELABORADO POR: QFB. M ^a DE LOURDES CERVANTES M. QFB. DOMITILA BURGOS JARA RUBIO ORTIZ LUCIA FECHA: 12-Mayo-2010	REVISADO POR: QFB. M ^a CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ FECHA: 14-Mayo-2010	APROBADO POR: CÓMITE ACADÉMICO DE LA CARRERA DE QFB. FECHA: 26-Mayo-2010
--	--	---

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA		
PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL PROCESO DE LIMPIEZA DE LA ENCAPSULADORA MARCA DOTT & BONAPACE	Código: P-0012-08-01	Sustituye: NUEVO	Página 8 de 26
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: Mayo del 2010	Próxima revisión: Mayo del 2012	

Durante la aplicación de este protocolo se debe de emplear el siguiente formato para las desviaciones encontradas.

Emplear el siguiente formato para las desviaciones.

Descripción de la Desviación		
Dictamen sobre la Desviación		
Solución / Plan de acción		
Certificación de la corrección/no corrección de la Desviación	Realizado por: _____	Fecha: _____
	Revisado por: _____	Fecha: _____

Observación: Dado que la calificación del área de encapsulado, ya se había realizado en otro proyecto (Méndez R. Sarahí, Rosas O. Arturo; 2008). Fueron considerados los valores obtenidos para fines prácticos en este trabajo.

EVALUACIÓN FINAL

La siguiente información sólo debe llenarse si el área y el equipo cumplen con todos los requerimientos del proceso de limpieza.

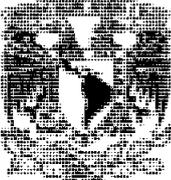
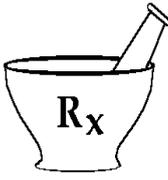
- Todos los requerimientos de limpieza han sido completados para el Área de Encapsulado.

Pasa	Falla
√	

- Todos los requerimientos de limpieza han sido completados para la Encapsuladora y Llenadora.

Pasa	Falla
√	

ELABORADO POR: QFB. M ^a DE LOURDES CERVANTES M. QFB. DOMITILA BURGOS JARA RUBIO ORTIZ LUCIA FECHA: 12-Mayo-2010	REVISADO POR: QFB. M ^a CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ FECHA: 14-Mayo-2010	APROBADO POR: CÓMITE ACADÉMICO DE LA CARRERA DE QFB. FECHA: 26-Mayo-2010
--	--	--

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA		
	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL PROCESO DE LIMPIEZA DE LA ENCAPSULADORA MARCA DOTT & BONAPACE	Código: P-0012-08-01	
Área o módulo: FABRICACIÓN		Inicio de vigencia: Mayo del 2010	Próxima revisión: Mayo del 2012

- Cualquier desviación encontrada durante el Proceso de Limpieza debe estar resuelto y documentada en la sección destinada a esta función en la página anterior.

Pasa	Falla
√	

Firmas de Finalización del Proceso de Limpieza

ACTIVIDAD	NOMBRE	FIRMA	FECHA
Realizó	Rubio Ortiz Lucia		3/Dic/2009
Revisó	QFB. Cervantes Martínez M ^a de Lourdes		3/Dic/2009
Revisó	QFB. Burgos Jara Domitila		3/Dic/2009

SECCIÓN 3. PROCESO DE FABRICACIÓN

DOCUMENTOS REQUERIDOS

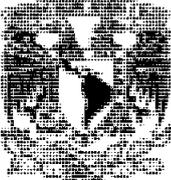
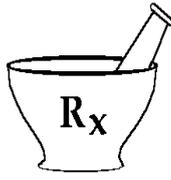
La etapa anterior debe haberse concluido con éxito y estar debidamente documentada para poder realizar el Proceso de Fabricación.

Etapas	Conforme	No Conforme
Proceso de limpieza del Área de Encapsulado, Encapsuladora y Llenadora.	<i>Conforme</i>	

OBJETIVO:

- Realizar la Fabricación de 3 lotes, cada uno de 150 Cápsulas de Acetaminofén.
- Realizar la limpieza de la Encapsuladora y Llenadora de acuerdo al PNO-0141-07-01.
- Realizar el muestreo de “Raspado en superficie” para la cuantificación de residuos.

ELABORADO POR: QFB. M ^a DE LOURDES CERVANTES M. QFB. DOMITILA BURGOS JARA RUBIO ORTIZ LUCIA FECHA: 12-Mayo-2010	REVISADO POR: QFB. M ^a CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ FECHA: 14-Mayo-2010	APROBADO POR: CÓMITE ACADÉMICO DE LA CARRERA DE QFB. FECHA: 26-Mayo-2010
--	--	---

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA		
PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL PROCESO DE LIMPIEZA DE LA ENCAPSULADORA MARCA DOTT & BONAPACE	Código: P-0012-08-01	Sustituye: NUEVO	Página 10 de 26
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: Mayo del 2010	Próxima revisión: Mayo del 2012	

EQUIPO DE FABRICACIÓN REQUERIDO

EQUIPO	DESCRIPCIÓN	
<i>Llenadora</i>	Marca	Dott Bonapace & C.
	Modelo	B/B-3/S
	No. De Inventario UNAM	206279

EQUIPO	DESCRIPCIÓN	
<i>Orientadora</i>	Marca	Dott Bonapace & C.
	Modelo	A/B-4/S
	No. De Inventario UNAM	206280

METODOLOGÍA

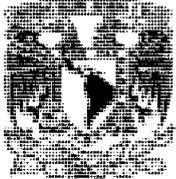
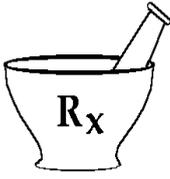
Realizar las siguientes pruebas llevando a cabo la metodología propuesta en cada numeral.

REQUERIMIENTOS

3.1 FABRICACIÓN DE 3 LOTES DE CÁPSULAS DE ACETAMINOFÉN

- Pesar y tamizar por malla No 20 49.99995 g de Acetaminofén polvo y 24.2805 g de Pharmatose DCL 11. Pesar 0.7200 g de estearato de magnesio y tamizar por malla del No 80.
- Colocar el Acetaminofén y el Pharmatose DCL 11 en el mezclador de corazas gemelas. Mezclar por 15 minutos a una velocidad de 30 rpm.
- Adicionar el estearato de magnesio y mezclar durante 3 minutos a 30 rpm.
- Colocar la mezcla de polvos en una bolsa de polietileno con capacidad de kg. Identificarla con la etiqueta de “producto en proceso” y depositarla en una caja de cartón debidamente identificada con la etiqueta de uso no autorizado.
- Proceder a encapsular en la encapsuladora semiautomática y realizar controles de proceso:
- Colocar las cápsulas en una tela magitel para retirar el polvo.
- Recibir el producto obtenido en la etapa anterior en una bolsa de polietileno con capacidad para 2kg e identificarla con la etiqueta de “producto a granel” y cerrarla. Colocar la bolsa adentro de una caja o cuñete identificado con la etiqueta de “USO NO AUTORIZADO”.
- Tomar una muestra representativa del lote y proceder a realizar los análisis establecidos como producto a granel.

ELABORADO POR: QFB. M ^a DE LOURDES CERVANTES M. QFB. DOMITILA BURGOS JARA RUBIO ORTIZ LUCIA FECHA: 12-Mayo-2010	REVISADO POR: QFB. M ^a CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ FECHA: 14-Mayo-2010	APROBADO POR: CÓMITE ACADÉMICO DE LA CARRERA DE QFB. FECHA: 26-Mayo-2010
--	--	---

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA		
	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL PROCESO DE LIMPIEZA DE LA ENCAPSULADORA MARCA DOTT & BONAPACE	Código: P-0012-08-01	
Área o módulo: FABRICACIÓN		Inicio de vigencia: Mayo del 2010	Próxima revisión: Mayo del 2012

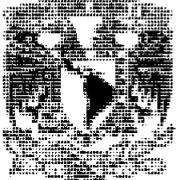
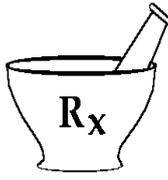
REQUERIMIENTO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	MÉTODO DE PRUEBA	RESULTADO	DICTAMEN
1° Lote	150 cápsulas	Cuantitativo	<i>150 Cápsulas</i>	APROBADO
2° Lote	150 cápsulas	Cuantitativo	<i>150 Cápsulas</i>	APROBADO
3° Lote	150 cápsulas	Cuantitativo	<i>150 Cápsulas</i>	APROBADO

3.2 LIMPIEZA DE LA ENCAPSULADORA DOTT & BONAPACE (PNO-0085-07-03)

Método de Limpieza de la Encapsuladora y Llenadora.

- a) Desarmar las partes adicionadas al equipo (tolva de polvos, charola de llenado, placa transportadora, tolva de cápsulas).
- b) Aspirar el equipo para retirar el polvo que éste contenga.
- c) Limpiar con un hisopo (que no desprenda partículas) en los lugares de difícil acceso para retirar los residuos que hallan quedado y posteriormente pasar un paño, que no desprenda pelusas, ligeramente húmedo con agua potable.
- d) Sanitizar con alcohol al 70%, el sanitizante se rotará de acuerdo al **PNO-0171-08-01** de Limpieza general y parcial de áreas de fabricación de productos no estériles.
- e) Los accesorios de la encapsuladora (llenadora) serán apropiadamente, lavados con agua corriente, posteriormente enjuagados con agua destilada y secados perfectamente, por último serán sanitizados con alcohol al 70% v/v.
- f) El área (mesa de trabajo) donde se encuentra el equipo se limpiará con la ayuda de un paño (que no desprenda pelusas) húmedo con agua potable y sanitizado con alcohol al 70%. El sanitizante se irá rotando de acuerdo al **PNO-0171-08-01**.
- g) Para la limpieza exhaustiva referirse al **PNO-0141-07-01** de desarmado, limpieza y armado de la encapsuladora Dott & Bonapace.

ELABORADO POR: QFB. M ^a DE LOURDES CERVANTES M. QFB. DOMITILA BURGOS JARA RUBIO ORTIZ LUCIA FECHA: 12-Mayo-2010	REVISADO POR: QFB. M ^a CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ FECHA: 14-Mayo-2010	APROBADO POR: CÓMITE ACADÉMICO DE LA CARRERA DE QFB. FECHA: 26-Mayo-2010
--	--	---

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA		
	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL PROCESO DE LIMPIEZA DE LA ENCAPSULADORA MARCA DOTT & BONAPACE	Código: P-0012-08-01	
Área o módulo: FABRICACIÓN		Inicio de vigencia: Mayo del 2010	Próxima revisión: Mayo del 2012

Limpieza realizada después del 1^{er} lote:

REQUERIMIENTO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	MÉTODO DE PRUEBA	RESULTADO	DICTAMEN
Orientadora	No existen Partículas Visibles.	Visual	<i>No hay partículas visibles</i>	APROBADO
Llenadora	No existen Partículas. Visibles	Visual	<i>No hay partículas visibles</i>	APROBADO

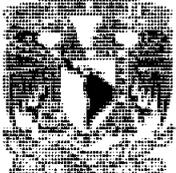
Limpieza realizada después del 2^o lote:

REQUERIMIENTO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	MÉTODO DE PRUEBA	RESULTADO	DICTAMEN
Orientadora	No existen Partículas Visibles.	Visual	<i>No hay partículas visibles</i>	APROBADO
Llenadora	No existen Partículas. Visibles	Visual	<i>No hay partículas visibles</i>	APROBADO

Limpieza realizada después del 3^{er} lote:

REQUERIMIENTO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	MÉTODO DE PRUEBA	RESULTADO	DICTAMEN
Orientadora	No existen Partículas Visibles.	Visual	<i>No hay partículas visibles</i>	APROBADO
Llenadora	No existen Partículas. Visibles	Visual	<i>No hay partículas visibles</i>	APROBADO

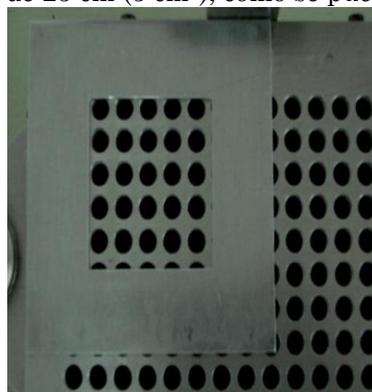
ELABORADO POR: QFB. M ^a DE LOURDES CERVANTES M. QFB. DOMITILA BURGOS JARA RUBIO ORTIZ LUCIA FECHA: 12-Mayo-2010	REVISADO POR: QFB. M ^a CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ FECHA: 14-Mayo-2010	APROBADO POR: CÓMITE ACADÉMICO DE LA CARRERA DE QFB. FECHA: 26-Mayo-2010
--	--	--

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA		
PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL PROCESO DE LIMPIEZA DE LA ENCAPSULADORA MARCA DOTT & BONAPACE	Código: P-0012-08-01	Sustituye: NUEVO	Página 13 de 26
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: Mayo del 2010	Próxima revisión: Mayo del 2012	

3.3 MUESTREO PARA CUANTIFICACIÓN DE RESIDUOS

Método de “Raspado en Superficie”

1. El área de muestreo debe de ser de 25 cm (5 cm²), como se puede observa en la fotografía 1.



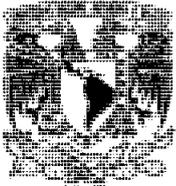
Fotografía 2. Área de muestreo

2. Colocar una Plantilla cuyas medidas internas son 5cm² (acero inoxidable) para definir el área dentro de la superficie o área de muestreo del equipo.



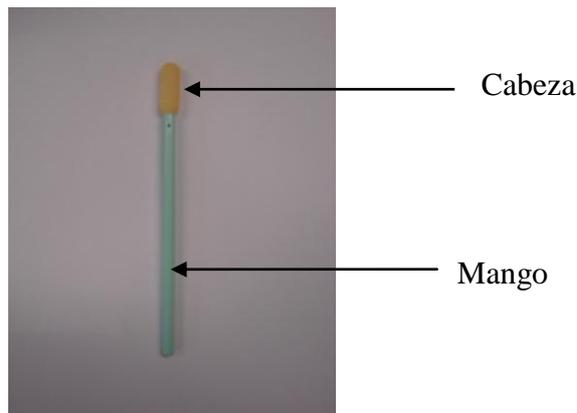
Fotografía 3. Plantilla de muestreo

ELABORADO POR: QFB. M ^a DE LOURDES CERVANTES M. QFB. DOMITILA BURGOS JARA RUBIO ORTIZ LUCIA FECHA: 12-Mayo-2010	REVISADO POR: QFB. M ^a CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ FECHA: 14-Mayo-2010	APROBADO POR: CÓMITE ACADÉMICO DE LA CARRERA DE QFB. FECHA: 26-Mayo-2010
--	--	---



PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL PROCESO DE LIMPIEZA DE LA ENCAPSULADORA MARCA DOTT & BONAPACE	Código: P-0012-08-01	Sustituye: NUEVO	Página 14 de 26
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: Mayo del 2010	Próxima revisión: Mayo del 2012	

3. Pretratar (humedecer) cada uno de los hisopos con Metanol (MeOH) y quitar el exceso de disolvente presionando el hisopo con la pared del tubo de ensaye (Fotografía 4).



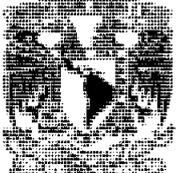
Fotografía 4. Hisopo TX 710A

4. Limpiar con el hisopo la superficie del área a muestrear firme y uniformemente, con un lado del hisopo en dirección vertical, tal como se muestra en la Fotografía 5.

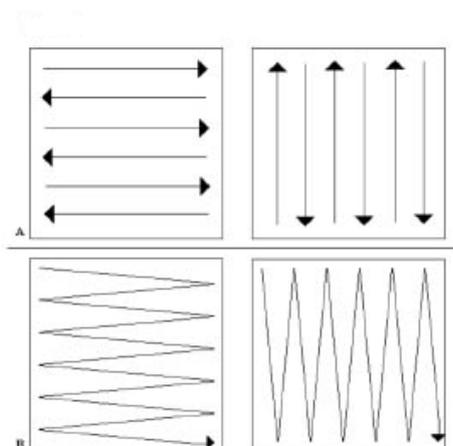


Fotografía 5. Toma de muestra.

ELABORADO POR: QFB. M ^a DE LOURDES CERVANTES M. QFB. DOMITILA BURGOS JARA RUBIO ORTIZ LUCIA FECHA: 12-Mayo-2010	REVISADO POR: QFB. M ^a CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ FECHA: 14-Mayo-2010	APROBADO POR: CÓMITE ACADÉMICO DE LA CARRERA DE QFB. FECHA: 26-Mayo-2010
--	--	---

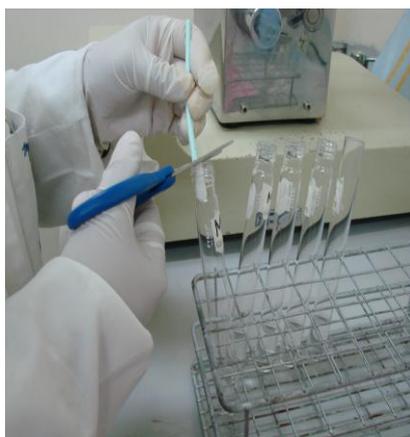
	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA		
PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL PROCESO DE LIMPIEZA DE LA ENCAPSULADORA MARCA DOTT & BONAPACE	Código: P-0012-08-01	Sustituye: NUEVO	Página 15 de 26
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: Mayo del 2010	Próxima revisión: Mayo del 2012	

5. Limpiar con el otro lado del hisopo de la misma forma, pero ahora horizontalmente para cubrir toda el área de muestreo. Como se muestra en la Fotografía 6 (se puede aplicar cualquier tipo de forma para el muestreo).



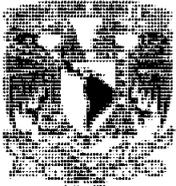
Fotografía 6. Forma de muestreo en la placa.

6. Cortar el asa del hisopo dentro de un tubo de ensaye (15x150) con tapa de baquelita (Fotografía 7).

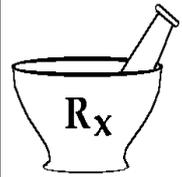


Fotografía 7. Corte de la cabeza del hisopo.

ELABORADO POR: QFB. M ^a DE LOURDES CERVANTES M. QFB. DOMITILA BURGOS JARA RUBIO ORTIZ LUCIA FECHA: 12-Mayo-2010	REVISADO POR: QFB. M ^a CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ FECHA: 14-Mayo-2010	APROBADO POR: CÓMITE ACADÉMICO DE LA CARRERA DE QFB. FECHA: 26-Mayo-2010
--	--	---

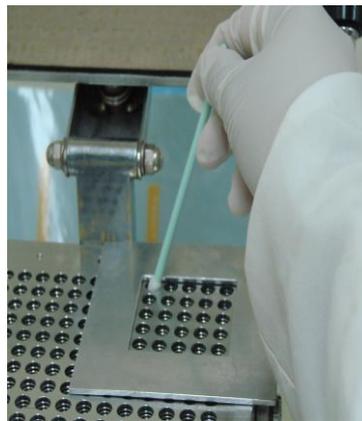


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA
ÁREA FARMACÉUTICA
LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA



PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL PROCESO DE LIMPIEZA DE LA ENCAPSULADORA MARCA DOTT & BONAPACE	Código: P-0012-08-01	Sustituye: NUEVO	Página 16 de 26
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: Mayo del 2010	Próxima revisión: Mayo del 2012	

7. Limpiar con otro hisopo y pasarlo por cada uno de los cilindros de la placa base y colocarlo dentro de un tubo de ensaye (Fotografía 8).



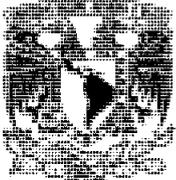
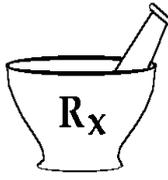
Fotografía 8. Toma de muestra en cada cilindro.

8. Añadir 10mL del solvente donde es soluble la muestra a cuantificar (Metanol) para extraer el residuo del fármaco utilizando un vortex durante 15 segundos (Fotografía 9).



Fotografía 9. Muestras tomadas.

ELABORADO POR: QFB. M ^a DE LOURDES CERVANTES M. QFB. DOMITILA BURGOS JARA RUBIO ORTIZ LUCIA FECHA: 12-Mayo-2010	REVISADO POR: QFB. M ^a CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ FECHA: 14-Mayo-2010	APROBADO POR: CÓMITE ACADÉMICO DE LA CARRERA DE QFB. FECHA: 26-Mayo-2010
--	--	---

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA		
PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL PROCESO DE LIMPIEZA DE LA ENCAPSULADORA MARCA DOTT & BONAPACE	Código: P-0012-08-01	Sustituye: NUEVO	Página 17 de 26
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: Mayo del 2010	Próxima revisión: Mayo del 2012	

9. Transferir 1.3 mL a un matraz volumétrico de 500mL y lavar el hisopo con dos porciones de 10mL de agua, llevar al aforo con agua destilada.
10. Transferir 1.3 mL a un matraz volumétrico de 100mL, llevar a volumen con agua destilada y mezclar ($C = 3.1 \mu\text{g/mL}$).
11. Analizar cada muestra por Espectroscopía UV a 244 nm, utilizando como blanco agua destilada (H_2O).

Para el % de recobro del analito en superficie:

1. Se pesaron 120mg del Acetaminofén, se esparcieron sobre una placa de acero inoxidable tratando de cubrir un área de 25 cm².
2. Se ensayaron cinco superficies. Las cuales después fueron lavadas, secadas y se aplicó entonces el procedimiento de muestreo y preparación de muestra establecido.

Emplee el siguiente formato para las desviaciones.

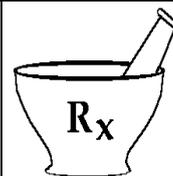
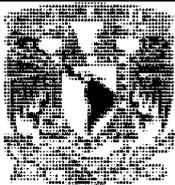
Descripción de la Desviación		
Dictamen sobre la Desviación		
Solución / Plan de acción		
Certificación de la corrección/no corrección de la Desviación	Realizado por: _____	Fecha: _____
	Revisado por: _____	Fecha: _____

OBSERVACIÓN: *No se realizó ninguna de las etapas anteriores para la orientadora. Debido a que la llenadora no esta en contacto directo con los PA o excipientes utilizados en la fabricación de capsulas. No aplican estas etapas para la orientadora.*

EVALUACIÓN FINAL

La siguiente información sólo debe llenarse si el equipo cumple con todos los requerimientos del proceso de Fabricación.

ELABORADO POR: QFB. M ^a DE LOURDES CERVANTES M. QFB. DOMITILA BURGOS JARA RUBIO ORTIZ LUCIA	REVISADO POR: QFB. M ^a CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ	APROBADO POR: CÓMITE ACADÉMICO DE LA CARRERA DE QFB.
FECHA: 12-Mayo-2010	FECHA: 14-Mayo-2010	FECHA: 26-Mayo-2010



PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL PROCESO DE LIMPIEZA DE LA ENCAPSULADORA MARCA DOTT & BONAPACE	Código: P-0012-08-01	Sustituye: NUEVO	Página 18 de 26
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: Mayo del 2010	Próxima revisión: Mayo del 2012	

- Todos los requerimientos han sido completados para la Fabricación de Cápsulas de Acetaminofén.

Pasa	Falla
√	

- Todos los requerimientos han sido completados para la Limpieza Parcial de la Encapsuladora y Llenadora.

Pasa	Falla
√	

- Todos los requerimientos han sido completados para el Muestreo de “Raspado en Superficie”.

Pasa	Falla
√	

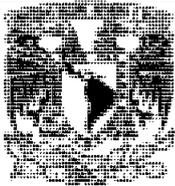
- Cualquier desviación encontrada durante el Proceso de Fabricación debe estar resuelto y documentada en la sección destinada a esta función en la página anterior.

Pasa	Falla
√	

Firmas de Finalización del Proceso de Fabricación.

ACTIVIDAD	NOMBRE	FIRMA	FECHA
Realizó	Rubio Ortiz Lucia		08/Dic/2009
Revisó	QFB. Cervantes Martínez M ^a de Lourdes		08/Dic/2009
Revisó	QFB. Burgos Jara Domitila		08/Dic/2009

ELABORADO POR: QFB. M ^a DE LOURDES CERVANTES M. QFB. DOMITILA BURGOS JARA RUBIO ORTIZ LUCIA FECHA: 12-Mayo-2010	REVISADO POR: QFB. M ^a CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ FECHA: 14-Mayo-2010	APROBADO POR: CÓMITE ACADÉMICO DE LA CARRERA DE QFB. FECHA: 26-Mayo-2010
--	--	---



PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL PROCESO DE LIMPIEZA DE LA ENCAPSULADORA MARCA DOTT & BONAPACE	Código: P-0012-08-01	Sustituye: NUEVO	Página 19 de 26
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: Mayo del 2010	Próxima revisión: Mayo del 2012	

SECCIÓN 4. CUANTIFICACIÓN ANALÍTICA

DOCUMENTOS REQUERIDOS

Las etapas anteriores deben haberse concluido con éxito y estar debidamente documentadas para poder realizar la Cuantificación Analítica.

Etapas	Conforme	No Conforme
Proceso de limpieza del Área de Encapsulado, Orientadora y Llenadora.	<i>Conforme</i>	
Proceso de Fabricación.	<i>Conforme</i>	

OBJETIVO:

- Verificar que las muestras obtenidas por la técnica de Raspado en superficie estén dentro los límites establecidos.

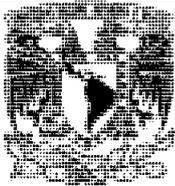
INSTRUMENTO DE MEDICIÓN REQUERIDO

INSTRUMENTO	DESCRIPCIÓN	
<i>Espectrofotómetro UV/VIS</i>	Marca	Perkin Elmer
	Modelo	Elmer Lambda II UV/VIS
	No. De Inventario UNAM	876951

METODOLOGÍA

Realizar las siguientes pruebas llevando a cabo la metodología propuesta.

ELABORADO POR: QFB. M ^a DE LOURDES CERVANTES M. QFB. DOMITILA BURGOS JARA RUBIO ORTIZ LUCIA FECHA: 12-Mayo-2010	REVISADO POR: QFB. M ^a CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ FECHA: 14-Mayo-2010	APROBADO POR: CÓMITE ACADÉMICO DE LA CARRERA DE QFB. FECHA: 26-Mayo-2010
--	--	--



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA
 AREA FARMACÉUTICA
 LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA



PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DEL PROCESO DE LIMPIEZA DE LA ENCAPSULADORA MARCA DOTT & BONAPACE	Código: P-0012-08-01	Sustituye: NUEVO	Página 20 de 26
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: Mayo del 2010	Próxima revisión: Mayo del 2012	

REQUERIMIENTOS

REQUERIMIENTO		CRITERIO DE ACEPTACIÓN	MÉTODO DE PRUEBA	RESULTADO	DICTAMEN
Llenadora	1er muestra	*70 - 100%	Analítico	95.7672	<i>Conforme</i>
				99.4709	
				95.7672	
	2ª muestra	*70 - 100%	Analítico	89.4180	<i>Conforme</i>
				82.5397	
				82.0106	
	3ª muestra	*70 - 100%	Analítico	97.8947	<i>Conforme</i>
				97.8947	
				95.2632	

*Recobro de las muestras obtenidas.

EVALUACIÓN FINAL

La siguiente información sólo debe llenarse si el equipo cumple con todos los requerimientos de la Cuantificación Analítica.

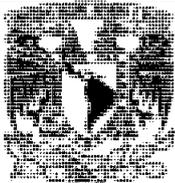
➤ Todos los requerimientos han sido completados para la Cuantificación Analítica.

Pasa	Falla
√	

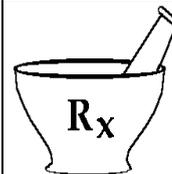
Firmas de Finalización de Cuantificación Analítica

ACTIVIDAD	NOMBRE	FIRMA	FECHA
Realizó	Rubio Ortiz Lucia		8/Dic/2009
Revisó	QFB. Cervantes Martínez M ^a de Lourdes		8/Dic/2009
Revisó	QFB. Burgos Jara Domitila		8/Dic/2009

ELABORADO POR: QFB. M ^a DE LOURDES CERVANTES M. QFB. DOMITILA BURGOS JARA RUBIO ORTIZ LUCIA FECHA: 12-Mayo-2010	REVISADO POR: QFB. M ^a CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ FECHA: 14-Mayo-2010	APROBADO POR: CÓMITE ACADÉMICO DE LA CARRERA DE QFB. FECHA: 26-Mayo-2010
--	--	---



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA
ÁREA FARMACÉUTICA
LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA



REPORTE DE VALIDACIÓN DEL PROCESO DE LIMPIEZA DE LA ENCAPSULADORA MARCA DOTT & BONAPACE	Código: P-0012-08-01	Sustituye: NUEVO	Página 21 de 26
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: Mayo del 2010	Próxima revisión: Mayo del 2012	

SECCIÓN 5. REPORTE DE VALIDACIÓN DEL PROCESO DE LIMPIEZA

ANÁLISIS DE RESULTADOS:

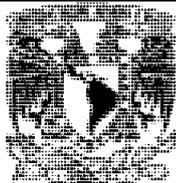
Se desarrolló un Protocolo para el proceso de limpieza, muestreo y análisis del Acetaminofén como residuo que permanece sobre la superficie del equipo de la encapsuladora Dott & Bonapace, para garantizar que el Acetaminofén se encuentre en la concentración de 10 ppm que es la permisible.

Primera etapa: La limpieza del equipo fue un poco difícil de llevar a cabo, debido a que en cada sesión de trabajo no se realiza como debe en base al Procedimiento de Operación y Limpieza de la Encapsuladora Marca Dott & Bonapace (PNO-0085-07-03), por lo tanto hay acumulación de polvo en el equipo que provoca que se adhiera, dificultando de esta manera su limpieza (lo cual puede causar contaminación cruzada con otros productos que se fabriquen en este equipo). Para la limpieza del área no se tuvo problema alguno, en cuanto al control microbiológico no fue necesario llevarlo a cabo debido a que no se ha modificado la infraestructura del lugar por lo tanto se reportaron los datos obtenidos en la referencia bibliográfica No. 10.

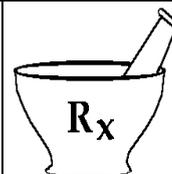
Segunda etapa: Para la cuantificación se utilizó un método analítico por Espectrofotometría UV-VIS que resulto lineal, exacto y preciso en el intervalo de 1.2 a 12 ppm. Los límites de detección y cuantificación fueron de 0.96 y 1.2 ppm, respectivamente. El procedimiento de muestreo y análisis del Acetaminofén fue específico al analito en presencia de los posibles interferentes como los excipientes y el material del hisopo. Se trataron el placebo y el principio activo simulando las condiciones más drásticas de limpieza. Se demostró que el placebo después de ser sometido al tratamiento no interfiere en la determinación. También se determinó que no existe degradación del principio activo por el tratamiento aplicado y por tanto, no existen interferencias de los productos de degradación. Se realizó un ensayo de exactitud y Repetibilidad del procedimiento completo, en el que se obtuvo para las cinco concentraciones estudiadas una media de 100.74% y un coeficiente de variación de 1.48% total de los porcentajes de recobro respectivamente. Por lo tanto el Método es adecuado para la Validación de la Limpieza

Tercera etapa: En la propuesta de desarrollo de la técnica de muestreo en superficie mediante el análisis se establecieron los antecedentes de los cuidados que se deben tener en cuenta para el manejo de las muestras. Este método es uno de los más utilizados como la disolución fácil de las muestras, adaptabilidad, económico y muestreo de un área definida.

ELABORADO POR: QFB. M ^a DE LOURDES CERVANTES M. QFB. DOMITILA BURGOS JARA RUBIO ORTIZ LUCIA FECHA: 12-Mayo-2010	REVISADO POR: QFB. M ^a CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ FECHA: 14-Mayo-2010	APROBADO POR: CÓMITE ACADÉMICO DE LA CARRERA DE QFB. FECHA: 26-Mayo-2010
--	--	---



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA
AREA FARMACÉUTICA
LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA



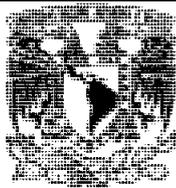
REPORTE DE VALIDACIÓN DEL PROCESO DE LIMPIEZA DE LA ENCAPSULADORA MARCA DOTT & BONAPACE	Código: P-0012-08-01	Sustituye: NUEVO	Página 22 de 26
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: Mayo del 2010	Próxima revisión: Mayo del 2012	

ANÁLISIS DE RESULTADOS:

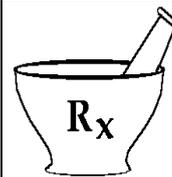
El tratamiento dado a las muestras correspondió con las más severas condiciones, se determinó que durante el estudio el Acetaminofén no presenta cambios significativos, puesto que de ser así parte del residuo de interés no sería determinado con el método de análisis utilizado.

Por otra parte el equipo utilizado fue el Espectrofotómetro UV-VIS, en base a la sensibilidad fueron establecidos los límites de cuantificación para establecer los límites de aceptación para el estudio.

ELABORADO POR: QFB. M ^a DE LOURDES CERVANTES M. QFB. DOMITILA BURGOS JARA RUBIO ORTIZ LUCIA FECHA: 12-Mayo-2010	REVISADO POR: QFB. M ^a CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ FECHA: 14-Mayo-2010	APROBADO POR: CÓMITE ACADÉMICO DE LA CARRERA DE QFB. FECHA: 26-Mayo-2010
--	--	---



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
 CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA
 AREA FARMACÉUTICA
 LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA



REPORTE DE VALIDACIÓN DEL PROCESO DE LIMPIEZA DE LA ENCAPSULADORA MARCA DOTT & BONAPACE	Código: P-0012-08-01	Sustituye: NUEVO	Página 23 de 26
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: Mayo del 2010	Próxima revisión: Mayo del 2012	

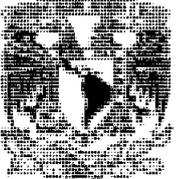
CONCLUSIONES:

Con la ejecución del Protocolo de Validación del Proceso de Limpieza de la Encapsuladora marca Dott & Bonapace se demuestra que el proceso cumple con los lineamientos y criterios de aceptación establecidos en el mismo, con base al procedimiento de muestreo y análisis del residuo del Acetaminofén.

Firmas del Reporte de Validación del Proceso de Limpieza

ACTIVIDAD	NOMBRE	FIRMA	FECHA
Realizó	Rubio Ortiz Lucia		09/Dic/2010
Revisó	QFB. Cervantes Martínez M ^a de Lourdes		09/Dic/2010
Revisó	QFB. Burgos Jara Domitila		09/Dic/2010

ELABORADO POR: QFB. M ^a DE LOURDES CERVANTES M. QFB. DOMITILA BURGOS JARA RUBIO ORTIZ LUCIA FECHA: 12-Mayo-2010	REVISADO POR: QFB. M ^a CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ FECHA: 14-Mayo-2010	APROBADO POR: CÓMITE ACADÉMICO DE LA CARRERA DE QFB. FECHA: 26-Mayo-2010
--	--	---

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA		
REPORTE DE VALIDACIÓN DEL PROCESO DE LIMPIEZA DE LA ENCAPSULADORA MARCA DOTT & BONAPACE	Código: P-0012-08-01	Sustituye: NUEVO	Página 24 de 26
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: Mayo del 2010	Próxima revisión: Mayo del 2012	

GLOSARIO

Limpieza: Se define como el grado de aceptación de sustancias, partículas y microorganismos no deseables cuyo efecto sea adverso al producto o proceso.

Proceso de Limpieza Automático: Proceso en el cual la participación del operador es mínima. El control se lleva a cabo mediante un sistema computarizado.

Proceso de Limpieza Manual: Proceso en el que cada paso del mismo es llevado a cabo por un operador.

Proceso de Limpieza Semiautomático: Proceso que se lleva a cabo mediante un sistema automático pero en donde es necesaria la intervención de un operador para llevar a cabo diferentes etapas del proceso.

Validación de Limpieza: Proceso por el que se establece una evidencia documental de que, un determinado proceso de limpieza reduce de manera constante los residuos en la superficie del equipo, a un nivel aceptable preestablecido.

Límite de Aceptación del Residuo (LAR): Cantidad del residuo permitida por unidad de superficie. Generalmente se puede expresar en mg/m², mg/cm², entre otros.

Límite de Aceptación del Residuo (LAAR): Cantidad de residuo permitida por unidad de volumen, cuando éste ha sido muestreado en la superficie y la muestra ha sido procesada para su determinación. Generalmente se puede expresar en mg/mL (ppm), ng/mL (ppb) entre otras.

Peor Caso: A la condición o al conjunto de condiciones que abarcan límites y circunstancias superiores e inferiores del procedimiento, dentro de procedimientos de operación normalizados, que poseen la mayor oportunidad de falla en un proceso cuando se compara con condiciones ideales. Tales condiciones no inducen necesariamente a fallas en el producto o proceso.

Dosis Efectiva media (ED₅₀): La dosis de una sustancia necesaria para producir un efecto específico o deseado en la mitad de la población (50%).

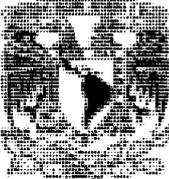
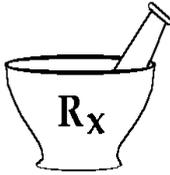
Dosis Letal media (LD₅₀): Dosis tóxica que provoca la muerte del 50% de los animales inoculados.

Dosis Máxima Diaria: Consumo máximo por día, reportado en la administración de la sustancia activa de un producto.

Índice Terapéutico: Señala el grado de selectividad que posee un fármaco para generar los efectos buscados en oposición a sus efectos adversos. Constituye una medida del margen de seguridad de un medicamento y se expresa como una relación entre la LD₅₀ y ED₅₀.

Residuo: Sustancia específica que puede estar presente en la superficie de un equipo después de un proceso de fabricación-limpieza-sanitización; que puede contaminar el producto fabricado en dicho equipo e impacta de manera directa en la calidad del producto fabricado. Conjunto de sustancias que quedan en el equipo después de su limpieza.

ELABORADO POR: QFB. M ^a DE LOURDES CERVANTES M. QFB. DOMITILA BURGOS JARA RUBIO ORTIZ LUCIA	REVISADO POR: QFB. M ^a CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ	APROBADO POR: CÓMITE ACADÉMICO DE LA CARRERA DE QFB.
FECHA: 12-Mayo-2010	FECHA: 14-Mayo-2010	FECHA: 26-Mayo-2010

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA		
REPORTE DE VALIDACIÓN DEL PROCESO DE LIMPIEZA DE LA ENCAPSULADORA MARCA DOTT & BONAPACE	Código: P-0012-08-01	Sustituye: NUEVO	Página 25 de 26
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: Mayo del 2010	Próxima revisión: Mayo del 2012	

Hisopo (swab): Elemento de remoción del residuo provisto de un material absorbente u adsorbente empapado en un disolvente, que permite muestrear un residuo en una superficie.

Agentes de limpieza: Solventes o detergentes utilizados para eliminar residuos de un proceso en los equipos o instalaciones.

Grado de limpieza: Es el término que se utiliza para clasificar a la limpieza en base a su grado (Mínima o menor, Normal o mayor y Exhaustiva).

Muestra: Material, superficie, solución y en donde se determina un residuo.

Método de muestreo: Procedimiento que permite remover un residuo de una superficie, transferirlo a un contenedor, manejarlo y almacenarlo hasta antes de su determinación por un método analítico.

Muestreo con Hisopos: Las muestras son tomadas al azar en un área definida que esté en contacto con el producto.

Muestreo por enjuague: Involucra el uso de un volumen conocido de agua para enjuagar el área de la superficie del equipo, en el agua de enjuague debe determinarse la cantidad de residuos de un compuesto específico.

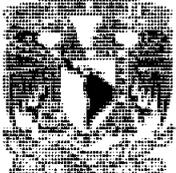
Muestreo por placebos: Involucran la determinación de residuos en el equipo; éste método utiliza un placebo, cuya composición es exactamente igual al producto que contiene el contaminante, se pasa por todos los equipos completamente limpios, y se determina la posible presencia del contaminante en dicho placebo.

Plantilla de muestreo: Marco de un material inerte, maleable, no aditivo, ni reactivo que delimita un área de dimensiones específicas a utilizar durante el proceso de muestreo de un residuo en superficie de equipos.

Contaminante: Sustancia ajena al producto.

Factor de Seguridad (F): Factor de la dosis terapéutica de un activo, que permite calcular el contenido de residuo, en función de la vía de dosificación del activo en el producto.

ELABORADO POR: QFB. M ^o DE LOURDES CERVANTES M. QFB. DOMITILA BURGOS JARA RUBIO ORTIZ LUCIA	REVISADO POR: QFB. M ^o CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ	APROBADO POR: CÓMITE ACADÉMICO DE LA CARRERA DE QFB.
FECHA: 12-Mayo-2010	FECHA: 14-Mayo-2010	FECHA: 26-Mayo-2010

	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA		
REPORTE DE VALIDACIÓN DEL PROCESO DE LIMPIEZA DE LA ENCAPSULADORA MARCA DOTT & BONAPACE	Código: P-0012-08-01	Sustituye: NUEVO	Página 26 de 26
Área o módulo: FABRICACIÓN	Inicio de vigencia: Mayo del 2010	Próxima revisión: Mayo del 2012	

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Burson Kim, Feder Debra, Mac Donald y Yang Pei. Desarrollo de un método de muestreo con Hisopo para la validación de limpieza. *Pharmaceutical Technology* 2005; 3(1), 37-41,54.
2. Codex Federal Regulations 210 y 211 Sección A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, y K. Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing, Processing, Packing, or Holding of Drugs; General. Amendment of contain requirement Mayo 25 2006.
3. Comisión Interinstitucional de Prácticas Adecuadas de Manufactura. Guía de Buenas Prácticas de Fabricación. Guía de Validación de Métodos analíticos: Limpieza de equipos. Monografía Técnica No 22. México: CIPAM, 2004: 9-115.
4. Comisión Interinstitucional de Prácticas Adecuadas de Manufactura. Guía de Buenas Prácticas de Fabricación. Proceso de Limpieza y su Validación en Áreas de Fabricación. Monografía Técnica No 16. México: CIPAM, 1999: 10-59.
5. Fourman, Gary and Michael Muller. Determining Cleaning Validation Acceptance limits for Pharmaceutical Manufacturing Operations. *Pharmaceutial Technology* 1993; 17(4), 54-60.
6. Food and Drug Administration. Guide to Inpections of Validation of Cleaning Processes. Rockville, MD, July 1993.
7. Kowalski L. Donna, Hwang C. Ruey y Truelove E. James. Diseño de procesos para el análisis de datos para la validación de la limpieza. *Pharmaceutical Technology* 1997; 1(2) ,31-34.
8. Le Blanc A. Destin. Establecimiento de criterios de aceptación científicamente justificados para la validación de limpieza de productos farmacéuticos terminados. *Pharmaceutical Technology* 1999; 3(1) ,33-39.
9. Le Blanc A. Destin, et al. Cleaning Technology for Pharmaceutical Manufacturing. *Pharmaceutical Technology* 1993; 17(7), 84-92.
10. Méndez R. Sarahi, Olivares R. Arturo. Calificación del área de encapsulado y encapsuladora marca BONAPACE de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza. UNAM. FES Zaragoza, México D.F; 2008.
11. Procedimiento Normalizado de Operación de limpieza, desarmado y armado de la encapsuladora BONAPACE (PNO-0009-07-01).
12. Procedimiento Normalizado de Operación de limpieza general y parcial de áreas de fabricación de Productos No Estériles (PNO-0118-04-01).
13. Procedimiento Normalizado de Operación para la operación y limpieza de la encapsuladora marca BONAPACE (PNO-0085-07-03).
14. Secretaria de Salud. NOM-059-SSA1-2006, Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la Fabricación de medicamentos (modifica a la NOM-059-SSA1-1993, publicada el 31 de Julio de 1998). Diario Oficial de la Federación, 2008.

ELABORADO POR: QFB. M° DE LOURDES CERVANTES M. QFB. DOMITILA BURGOS JARA RUBIO ORTIZ LUCIA FECHA: 12-Mayo-2010	REVISADO POR: QFB. M° CIRENIA SANDOVAL LÓPEZ FECHA: 14-Mayo-2010	APROBADO POR: CÓMITE ACADÉMICO DE LA CARRERA DE QFB. FECHA: 26-Mayo-2010
--	--	---

VIII. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Durante la revisión bibliográfica se encontró que la regulación de diferentes países (como: México Estados Unidos, Japón entre otros) contemplan a la Validación de limpieza en áreas y equipos dentro de su contenido. Cada uno señala la importancia y en que consiste, además se observó que los conceptos que utilizan son equivalentes. Sin embargo ninguna de ellas establece trabajos de planes bien definidos para efectuar una validación, debido a que los criterios y especificaciones varían de acuerdo al equipo o área.

Una gran parte del desarrollo de este proyecto se enfocó a reunir, revisar y generar la documentación necesaria (PNO relacionados al equipo) y requerida para efectuar la validación del proceso de limpieza. Existen muchos tipos de validación pero la más adecuada es la validación retrospectiva ya que estos procesos son posibles, usando los datos históricos para aportar las pruebas documentales necesarias para comprobar que el proceso está haciendo lo que se cree que hace. Los pasos a seguir en este tipo de validación todavía requieren la preparación de un protocolo, la comunicación de los resultados de la revisión de los datos, dando lugar a una conclusión y la recomendación.

Una de las partes fundamentales en este proyecto fue la elección del fármaco (Acetaminofén), en base al IT (índice Terapéutico) el cual fue calculado con el LD₅₀ (Dosis Letal media) y la ED₅₀ (Dosis Efectiva media) del contaminante; donde el Acetaminofén presento un IT= 0.676 el cual presenta el índice terapéutico más estrecho, comparados con los otros principios activos. Para saber sobre que línea se seguiría y a través del mismo desarrollar la validación del método analítico, junto con la forma de muestreo debido a que es la base del, sobre todo establecer los criterios de aceptación.

La decisión de elaborar un protocolo en lugar de un procedimiento normalizado de operación se debió a que el protocolo proporcionó detalles de las partes críticas del proceso de validación, los parámetros que se midieron, el intervalo permitido de variabilidad y la manera en que se probó, el protocolo suministró información requerida para producir evidencia documentada de que el proceso reúne las especificaciones predeterminadas para considerarse validado. Además de proporcionar con mayor detalle una de las etapas que conformarían el proceso de validación de limpieza e identificación de criterios de aceptación.

Durante la validación del proceso de limpieza se obtuvieron las siguientes observaciones:

Primera: Dado que la calificación del área de encapsulado, ya se había realizado en otro proyecto (Méndez R. Sarahí, Rosas O. Arturo; 2008). Fueron considerados los valores obtenidos para fines prácticos en este trabajo.

Segunda: No se realizó ninguna de las etapas como limpieza, muestreo, etc; para la orientadora, debido a que no está en contacto directo con los principios activos o excipientes utilizados en la fabricación de capsulas.

En general el proceso de limpieza cumple con todos los requisitos establecidos en el protocolo. La toma de muestra fue adecuada para este tipo de equipos, desde un inicio se acordó que fuera de 25 cm (5 cm²) para realizar 5 muestreos en zonas diferentes, pero al hacerlo de esta forma se estaba traspasando el límite del área considerada en la literatura, por lo que se decidió disminuir el número de muestreos a 3 zonas. En base a la literatura (³Baffi, et al y Parra C. 1991; ¹⁰Fourman, Gary and Michael Muller, 1993) no se esperaba que el método (Espectroscopia UV-Visible) utilizado para el análisis de las muestras fuera el adecuado bajo las condiciones de trabajo efectuadas debido a sus características (Sensibilidad moderada y No específico).

Para la cuantificación se utilizó un método analítico por Espectrofotometría UV-VIS que resulto lineal, exacto y preciso en el intervalo de 1.2 a 12 ppm. Los límites de detección y cuantificación fueron de 0.96 y 1.2 ppm, respectivamente. El procedimiento de muestreo y análisis del Acetaminofén fue específico al analito en presencia de los posibles interferentes como los excipientes y el material del hisopo. Se trató el placebo y el principio activo simulando las condiciones más drásticas de limpieza. Se demostró que el placebo después de ser sometido al tratamiento no interfiere en la determinación. También se determinó que no existe degradación del principio activo por el tratamiento aplicado y por tanto, no existen interferencias de los productos de degradación. Se realizó un ensayo de exactitud y Repetibilidad del procedimiento completo, en el que se obtuvo para las cinco concentraciones estudiadas una media de 100.74% y un coeficiente de variación de 1.48% total de los porcentajes de recobro respectivamente. Por lo tanto el Método es lineal, exacto y preciso para la cuantificación de trazas de Acetaminofén de 10 ppm y es adecuado para el proceso de Validación de Limpieza.

Es necesario tomar en cuenta que conforme se va actualizando en este tipo de temas, también se está conociendo ampliamente diferentes tecnologías para poder sustituir y evitar gastos innecesarios como por ejemplo: el disolvente utilizado o el tipo de detergente; por lo que es necesario darle un seguimiento y poner especial atención ya que la validación de la limpieza es la base fundamental de la fabricación.

IX. CONCLUSIONES

Con la metodología propuesta en este proyecto de validación del proceso de limpieza se cumplieron los objetivos planteados en éste, ya que se demostró que se pueden desarrollar éste tipo de proyectos y propiciar la enseñanza-aprendizaje en los alumnos de la carrera de Químico Farmacéutico Biólogo en escenarios reales.

La Espectrofotometría UV-Visible cumplió con los objetivos planteados, por lo tanto es factible de utilizar este método analítico en la validación de limpieza de otros equipos de la Planta Piloto Farmacéutica; siempre y cuando se demuestre que cumplen los parámetros de validación para la cuantificación de trazas.

Con el Protocolo de validación de limpieza de la Encapsuladora Dott & Bonapace que se elaboró, se ingresa un documento más al acervo del Sistema de Documentación de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza, aportando un material de apoyo didáctico que sirve como fuente de información para la validación posterior de otros equipos de la Planta Piloto.

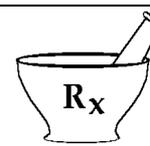
X. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Agallaco J. Points to considerer in the validation of equipment cleaning procedures. *J Sci Tech* 1992; 46(5): 163-168.
2. Arias V. Paola. Uso del analizador TOC (Carbono Orgánico Total) para evaluarla limpieza de equipos en la fabricación de un jarabe antitusivo. [Tesis Licenciatura]. México D.F: UNAM, FES Zaragoza; 1998.
3. Baffi, et al Parra C. A total organic carbon analysis for validating cleaning between products in biopharmaceutical manufacturing. *J Parenter Sci Tech* 1991; 45 (1): 13-19.
4. Burson Kim, Feder Debra, Mac Donald y Yang Pei. Desarrollo de un método de muestreo con Hisopo para la validación de limpieza. *Ph Tech* 2005; 3(1): 37-41, 54.
5. Code Federal Regulations (C.F.R), Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing, Processing, Packing, or Holding of Drugs; General. Amendment of contain requirement; 210 y 211 Sección A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, y K (Mayo 25 2006).
6. Comisión Interinstitucional de Prácticas Adecuadas de Manufactura. Guía de Buenas Prácticas de Fabricación. Proceso de Limpieza y su Validación en Áreas de Fabricación. Monografía Técnica No 16. México: CIPAM, (1999).
7. Comisión Interinstitucional de Prácticas Adecuadas de Manufactura. Guía de Buenas Prácticas de Fabricación. Guía de Validación de Métodos analíticos: Limpieza de equipos. Monografía Técnica No 22. México: CIPAM, (2004).
8. Current Good Manufacturing Practice Regulations. Code of Federal Regulations. Title 21, Food and Drugs (General Services Administration). Washington, D. C. Part 211.67 (1973).
9. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 8ª. Secretaria de Salud. Vol I. México 2004. p. 234-237, 261-263.
10. Fourman, Gary and Michael Muller. Determining Cleaning Validation Acceptance limits for Pharmaceutical Manufacturing Operations. *Ph Tech* 1993; 17(4): 54-60.
11. Food and Drug Administration. Guide to Inspections of Validation of Cleaning Processes. Rockville, MD, July (1993).
12. Food and Drug Administration. Guidance for industry Q7A good manufacturing practice guidance for active pharmaceutical ingredients (2004).
13. Food and Drug Administration. Guidance for industry analytical procedures and methods validation (2004).
14. Food and Drug Administration. Guidance for industry analytical procedures and methods validation, chemistry, manufacturing and controls documentation (2004).
15. Forsyth J. Richard y Haynes V. Dorothy. Validación de limpieza en una instalación de investigación farmacéutica. *Ph Tech* 1998; 2(6): 33-39.
16. Forsyth J. Richard y Van N. Vincent. Aplicación del límite de residuos visibles para la validación de la limpieza. *Ph Tech* 2005; 3(6): 40-48.
17. Forsyth J. Richard, Le Blanc Alain, Voaden Mark. Un solo límite para Validación de limpieza. *Ph Tech* 2007; 5(1): 32-38.
18. García F. Sigfrido et al Romañach J. Rodolfo. Esfuerzos combinados para la limpieza de equipo en instalaciones de ingredientes farmacéuticos activos. *Ph Tech* 1999; 3(2): 12-21.
19. Gavlick K. W, Kaiser H. L, Ohlemejer L. A. Estrategias analíticas par la determinación de residúos de agentes de limpieza. *Ph Tech* 1995 ; 1(1): 27-31.

20. Godwin W. Fong, Stanley L. Lam. HPLC in the Pharmaceutical Industry. Vol. 47. Marcel Dekker. New York (1991). pp. 15-19, 25-33, 41-52.
21. Gonzales E. Rocío. Evaluación de cuatro agentes sanitizantes utilizados en el control ambiental del área de llenado de polvos [Tesis de Licenciatura]. México D.F : UNAM. FES Zaragoza; 1998.
22. Haleem J. Isaaq. A century of Separation Science. Marcel Dekker. New York (2002). pp : 1-19, 69-86.
23. Holmes A. J, Vanderwielen A. J. Total organic carbon method for aspirin cleaning validation. PDA J Pharm Sci Tech 1997; 51(4): 149-152.
24. Jackson L. S, Moorman M, Tippett R, et al. Cleaning and other control and validation strategies to prevent allergen cross-contact in food-processing operations. J Food Prot 2008; 71(2): 445-458.
25. Jenkins K. M. Cleaning validation : An overall perspective, Ph Tech 1994; 61-73.
26. Jenkins K. M, Vanderwielen A. J, et al. Application of total organic carbon analysis to cleaning validation. PDA J Ph Sci Tech. 1996; 50(1): 6-15.
27. Klinkenberg R, Streel B, Ceccato A. Development and validation of a liquid chromatographic method for the determination of amlodipine residues on manufacturing equipment surfaces. J Pharm Biomed Anal 2003; 32(2): 345-52.
28. Kowalski L. Donna, Hwang C. Ruey y Truelove E. James. Diseño de procesos para el análisis de datos para la validación de la limpieza. Ph Tech 1997; 1(2): 31-34.
29. Le Blanc A. Destin. Establecimiento de criterios de aceptación científicamente justificados para la validación de limpieza de productos farmacéuticos terminados. Ph Tech 1999; 3(1): 33-39.
30. Le Blanc A. Destin "Visually clean" as a sole acceptance criterion for cleaning validation protocols. PDA J Pharm Sci Tech. 2002; 56(1): 31-36.
31. Le Blanc A. Destin, et al. Cleaning Technology for Pharmaceutical Manufacturing. Ph Tech 1993; 17(7): 84-92.
32. Le Blanc A. Destin. Muestreo de enjuague para estudios de Validación de limpieza. Ph Tech 1998; 2(4): 34-39.
33. Mendenhall D. W. Cleaning validation, drug development and Industrial Pharmacy 1989; 15(13): 2105-2114.
34. Méndez R. Sarahi, Olivares R. Arturo. Calificación del área de encapsulado y encapsuladora marca BONAPACE de los Laboratorios Farmacéuticos Zaragoza [Tesis de Licenciatura]. México D.F; UNAM. FES Zaragoza 2008.
35. Nash A. Robert, Wachter H. Alfred. Pharmaceutical Process Validation. *Validation and Verification of Cleaning Processes. Validation of Analytical Methods and Processes*. Vol.129. 3ª. Marcel Dekker. New York (2002). p. 465-506, 507-524.
36. Ohannesial Lena, Streeter J. Anthony. Handbook of Pharmaceutical Analysis. Vol. 117. Marcel Dekker. New York (2002). p. 187-224.
37. PhRMA. Lineamientos de la PhRMA para la validación de procedimientos de limpieza para químicos farmacéuticos a granel. Ph Tech 1998; 2(5): 8-18.
38. Procedimiento Normalizado de Operación de limpieza, desarmado y armado de la encapsuladora BONAPACE (PNO-0009-07-01).
39. Procedimiento Normalizado de Operación de limpieza general y parcial de áreas de fabricación de Productos No Estériles (PNO-0118-04-01).
40. Procedimiento Normalizado de Operación para la operación y limpieza de la encapsuladora marca BONAPACE (PNO-0085-07-03).

41. Resto Hernández D, Rey R, Colón H, Zayas J. Cleaning validation 2: development and validation of an ion chromatographic method for the detection of traces of CIP-100 detergent. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2007; 9(44): 265-269.
42. Sanz Sánchez Eduardo. Validación de la Limpieza en la Industria Farmacéutica. *Farmaespaña Industrial* 2005; 6(7): 42-43, 69-71, 58-59.
43. Secretaria de Salud. NOM-059-SSA1-2006, Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la Fabricación de medicamentos (modifica a la NOM-059-SSA1-1993, publicada el 31 de Julio de 1998). *Diario Oficial de la Federación*, 2008.
44. Sidney H. Willig, Stoker R. James. *Good Manufacturing Practices for Pharmaceuticals a plan for total quality control*. Vol. 52. 3ª. Marcel Dekker. New York (1992). p. 49-60.
45. Velasco A. *Farmacología* 1ª edición. Mc Graw-Hill, España (2003), p.:
46. Wallace Brian, Purcell Mike y Stevens Robert. Implementación del análisis de Carbón Orgánico Total para la validación de limpieza. *Ph Tech* 2004; 2(4): 20-23.
47. Watson G. David. *Pharmaceutical Analysis*. Churchill Livingstone. Edinburgh (1999). p: 75-94, 237-274.
48. Weston A., Phyllis R. Brown. *HPLC and CE (Principles and Practice)* Academic Press. San Diego (1997). p: 1-21, 71-117.

ANEXO



VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA CUANTIFICACIÓN DE TRAZAS DE ACETAMINOFÉN

CONTENIDO

	Parámetro	No de Página
1.	Introducción	2
2.	Detalles de las muestras, instrumentos y reactivos utilizados para el estudio de la validación	2-3
Parámetros para el Sistema		
3.	Precisión	4
4.	Linealidad	4-5
5.	Especificidad	5-6
Parámetros para el Método		
6.	Precisión	6-8
7.	Linealidad	8-10
8.	Exactitud y Repetibilidad	10-11
9.	Límite de Detección (LD)	11-13
9.	Límite de Cuantificación (LC)	11-13
10.	Robustez	13-14
11.	Estabilidad de la Muestra	14-17
12.	Conclusión	17

	<p style="text-align: center;">UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA ÁREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA</p>	
<p style="text-align: center;">ANEXO I. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA CUANTIFICACIÓN DE TRAZAS DE ACETAMINOFÉN</p>		<p style="text-align: right;">Página 2 de 254</p>

1.0 Introducción

Un método se define como la descripción de la secuencia de actividades, recursos materiales y parámetros que se deben de cubrir; para llevar a cabo el análisis de un componente específico, para llevara acabo el análisis de un componentes específico de la muestra. Para determinar los criterios y límites de aceptación de limpieza para los equipos farmacéuticos es necesario realizar la validación de un método de análisis que sea consistente.

La FDA publicó una Guía “La validación de los métodos analíticos en Marzo de 1995, cuyo contenido fue preparado bajo los auspicios de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) de Requerimientos para el manejo de uso humano. En la tabla 1 se indican los parámetros de desempeño a estudiar en función de la aplicación analítica del método. (2, 4, 5)

Tabla 1. Parámetros de desempeño para la validación del método analítico

<i>Parámetro de desempeño</i>	<i>Contenido de residuo</i>	<i>Límite de residuo</i>	<i>Límite a nivel detectable</i>
<i>Precisión del sistema</i>	Si	Si	*
<i>Adecuabilidad del sistema</i>	*	*	*
<i>Linealidad del sistema</i>	Si	Si	Si
<i>Especificidad</i>	Si	Si	No
<i>Estabilidad del residuo</i>	**	**	**
<i>Eficiencia del recobro</i>	Si	Si	No
<i>Precisión intermedia</i>	Si	No	No
<i>Estabilidad de la respuesta analítica de la muestra¹</i>	*	*	No
<i>Límite de detección</i>	No	Si	Si
<i>Límite de cuantificación</i>	Si	No	No
<i>Tolerancia</i>	*	*	*

* Puede ser requerido, dependiendo de la naturaleza del método

** Cuando se requiera

¹ Se considera un estudio de tolerancia

La validación de métodos analíticos es el proceso por el cual se demuestra, por estudios de laboratorio, que la capacidad del método satisface los requisitos para la aplicación analítica deseada; es decir cumple con su propósito. Los parámetros que serán aplicados para el método que se requirió validar en base a la tabla anterior serán los siguientes:

	<p style="text-align: center;">UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA ÁREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA</p>	
<p style="text-align: center;">ANEXO I. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA CUANTIFICACIÓN DE TRAZAS DE ACETAMINOFÉN</p>		<p style="text-align: right;">Página 3 de 254</p>

Sistema	Método
<ul style="list-style-type: none"> • Precisión • Linealidad 	<ul style="list-style-type: none"> • Precisión • Linealidad • Exactitud y Repetibilidad • Límite de Detección (LD) • Límite de Cuantificación (LC) • Robustez • Estabilidad de la Muestra • Especificidad

2.0 Metodología para la Valoración Espectrofotométrica UV-VISIBLE

2.1 Aparato

Espectrofotómetro (marca Perkin Elmer Lambda II UV/VIS con No de inventario 876951)

2.2 Reactivos

Alcohol metílico (Grado reactivo)
Agua destilada
Acetaminofén (Estándar USP)
Acetaminofén (Polvo)

2.3 Instrumentos

Micropipeta manual (marca Handy Step con No de inventario 1003352)
Balanza Analítica (marca Ohaus No de inventario 1468719)

2.4 Equipo

Estufas de Estabilidad (marca Caisa con No de inventario 322568)
Refrigerador (marca Nieto con No de inventario 1430746)

2.5 Método: Método de la FEUM 8ª edición

Preparación de la muestra: Disolver 120 mg de Acetaminofén con 10 ml de metanol, en un matraz volumétrico de 500 ml, llevar al aforo con agua. Pasar 5ml de esta solución a un matraz volumétrico de 10 ml y llevar al aforo con agua.

Preparación de la referencia: Solución que contenga 12 µg/mL de la sustancia de referencia de Acetaminofén preparada de manera similar a la preparación de la muestra.

	<p style="text-align: center;">UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA</p>	
<p style="text-align: center;">ANEXO I. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA CUANTIFICACIÓN DE TRAZAS DE ACETAMINOFÉN</p>		<p style="text-align: right;">Página 4 de 254</p>

Determinar la absorbancia de la preparación de la muestra y de la preparación de referencia a una longitud de onda de 244 nm, utilizando agua como blanco de ajuste.

Parámetros para Validación del Sistema

3.0 Precisión

3.1 Criterios de aceptación

$$C.V \leq 2\%$$

3.2 Procedimiento

Se determina por el análisis de seis determinaciones de Acetaminofén de una misma solución estándar correspondiente al 100% y medir la respuesta analítica según la metodología de prueba para el parámetro y se realizan los cálculos. (2, 5, 6)

3.3 Preparación de la Prueba y Resultados

Precisión							
Muestra peso (g)	Disolver en 10 mL Metanol		Alicuota (mL)		[] µg/mL	Absorbancia	*F
0.1201	10	Aforar a 500 mL con H ₂ O dest.	1.3	Aforar a 100 mL con H ₂ O dest.	3.1	0.201	0.065
	10		1.3		3.1	0.197	0.064
	10		1.3		3.1	0.197	0.064
	10		1.3		3.1	0.199	0.064
	10		1.3		3.1	0.197	0.064
	10		1.3		3.1	0.199	0.064

*F= es la respuesta analítica obtenida de la muestra

Pesada:	0.1201
Desv. Est.	0.000526772
Med.	0.064
% C.V	0.8233

3.4 Cálculos

Respuesta Analítica ABS

Donde,

F: es la respuest:

[] = 3.1 µg/mL

$$F = \frac{\text{Respuesta Analítica ABS}}{\text{Concentración de la muestra}}$$

3.5 Conclusión:

El% de C.V (Coeficiente de Variación) de seis determinaciones es de 0.8233%, así que esta dentro del límite, establecido por lo tanto, se establece que el Sistema es Preciso.

4.0 Linealidad

4.1 Criterio de Aceptación

El C.V $\leq 1.5\%$, coeficiente de correlación $r^2 \geq 0.98$.

4.2 Procedimiento

Preparar una curva de calibración utilizando por lo menos 5 niveles de concentración por triplicado. Se preparó una serie de pruebas (5 preparaciones: la concentración de trabajo + dos puntos cada uno por encima y por debajo de la concentración de trabajo o de la concentración de prueba "10 ppm") que fueron validados en base a la metodología. Calcular el coeficiente de correlación. ^(2, 5, 6)

4.3 Preparación de la Prueba y Resultados

Linealidad							
Muestra peso (g)	Disolver en 10 mL de Metanol		Alicuota (mL)		[] $\mu\text{g/mL}$	Absorbancia	F
0.1200	10	Aforar a 500 mL con H ₂ O dest	0.5	Aforar a 100 mL con H ₂ O dest.	3.1	0.080	0.067
	10		0.5		3.1	0.079	0.066
	10		0.5		3.1	0.079	0.066
	10		0.9		3.1	0.141	0.065
	10		0.9		3.1	0.142	0.066
	10		0.9		3.1	0.141	0.065
	10		1.3		3.1	0.204	0.066
	10		1.3		3.1	0.204	0.066
	10		1.3		3.1	0.204	0.066
	10		2.5		6	0.396	0.066
	10		2.5		6	0.397	0.066
	10		2.5		6	0.397	0.066
	10		5		12	0.782	0.065
	10		5		12	0.778	0.065
	10		5		12	0.778	0.065

Desv. Est.	0.0005
Med.	0.0657
% C.V	0.7794
r	0.9999
r ²	0.9998

4.4 Cálculos

$$F = \frac{\text{Respuesta Analítica ABS}}{\text{Concentración de la muestra}}$$

Donde,

F: es la respuesta analítica obtenida de la muestra.

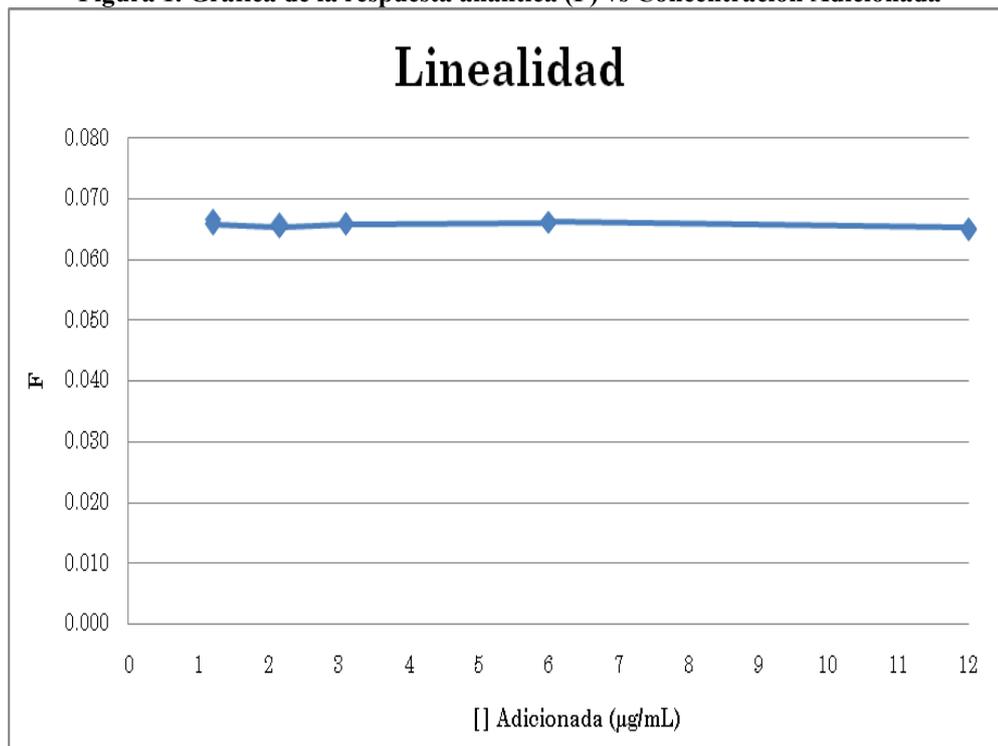
[] = 3.1 $\mu\text{g/mL}$

	<p style="text-align: center;">UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA ÁREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA</p>	
<p style="text-align: center;">ANEXO I. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA CUANTIFICACIÓN DE TRAZAS DE ACETAMINOFÉN</p>		<p style="text-align: right;">Página 6 de 254</p>

2.1 Conclusión

El coeficiente de correlación (r^2) entre el peso de la prueba de la preparación y la respuesta analítica de la muestra es de 0.9998, que cumple con los criterios de aceptación, con un C.V de 0.7794 por lo tanto el método es lineal.

Figura 1. Gráfica de la respuesta analítica (F) vs Concentración Adicionada



3.0 Especificidad

3.1 Criterio de aceptación

No exista lectura de ningún tipo de componente en la muestra.

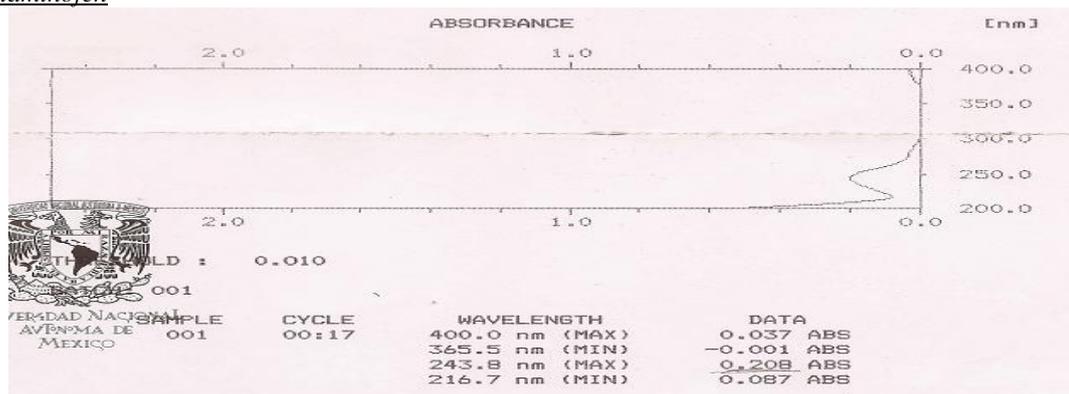
3.2 Procedimiento

Pesar 120 mg de cada Principio Activo (Acetaminofén, ácido acetilsalicílico, Cloruro de potasio, Ibuprofeno, Metronidazol y Sulfato ferroso) y Excipiente (Estearato de magnesio, Almidón de maíz, Lactosa, Pharmatose DC 11, Helmcel 100 y Talco) colocar en un matraz aforado de 500 mL y añadir 10 mL de MeOH aforar, tomar una alícuota de 1.3 mL y aforar a 100 mL; leer en el espectro (sacar barrido de cada uno) a 244 nm utilizar como blanco agua destilada (filtrar si es necesario). (2, 5, 6)

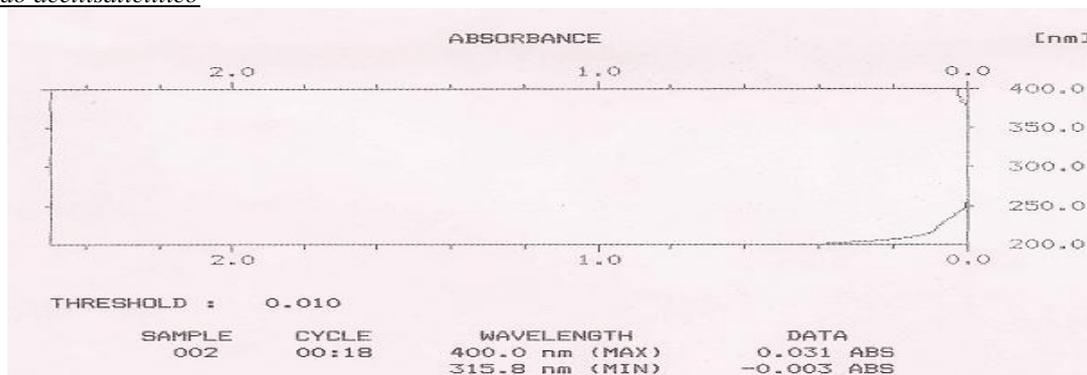
2.1 Preparación de la Prueba y Resultados

Para la preparación de cada muestra revisar el punto No. 5.2. Los resultados obtenidos son los siguientes espectros de cada muestra.

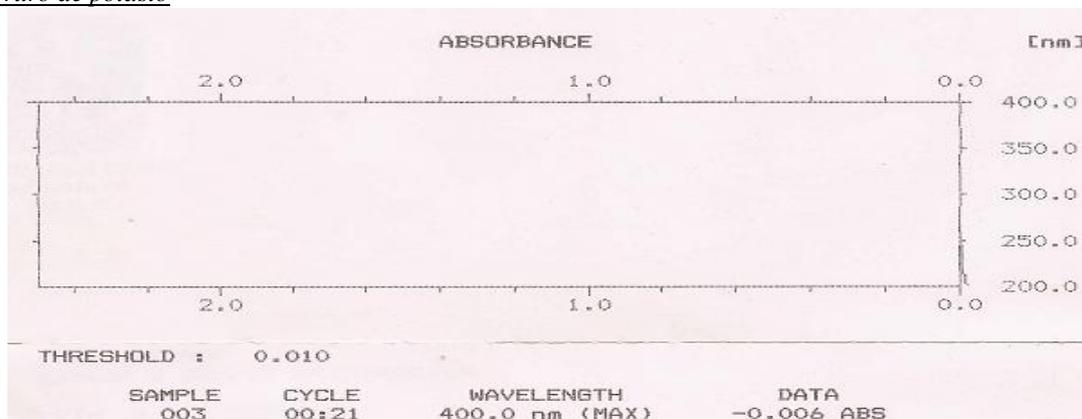
5.3.1 Acetaminofén



5.3.2 Ácido acetilsalicílico

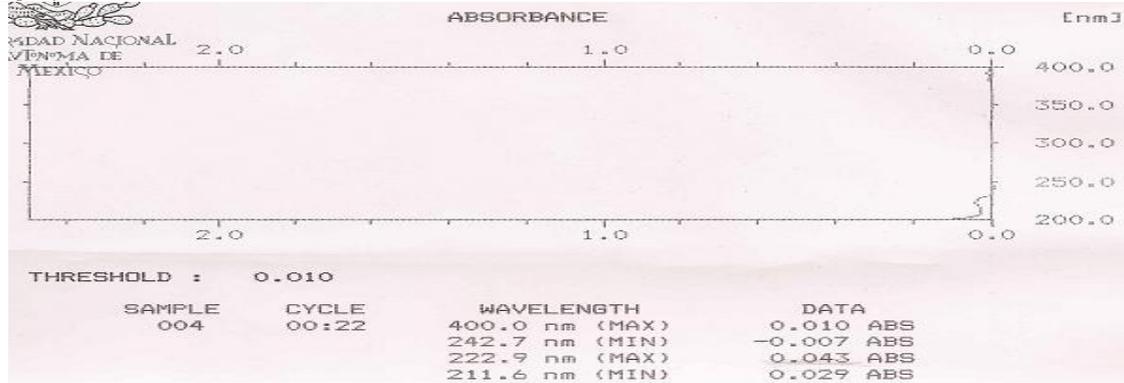


5.3.3 Cloruro de potasio

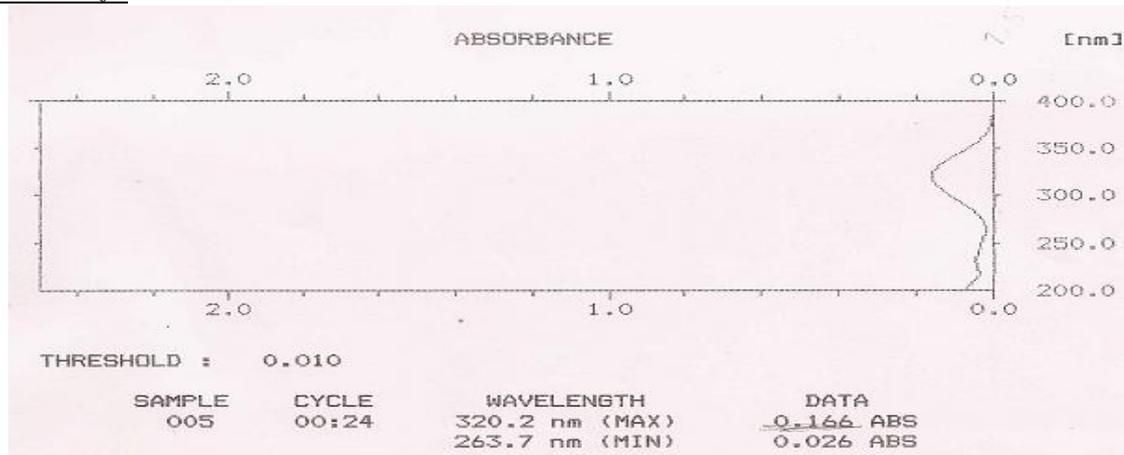




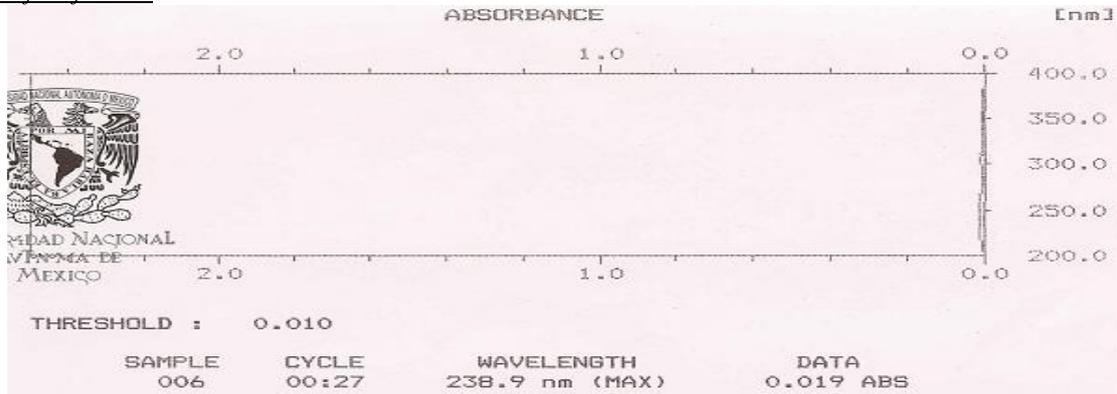
5.3.4 Ibuprofeno



5.3.5 Metronidazol



5.3.6 Sulfato ferroso



	<p style="text-align: center;">UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA ÁREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA</p>	
<p style="text-align: center;">ANEXO I. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA CUANTIFICACIÓN DE TRAZAS DE ACETAMINOFÉN</p>		<p style="text-align: right;">Página 11 de 254</p>

5.5 Cálculos

No aplica

5.6 Conclusión

No hubo lectura de las muestras a esta longitud de onda, por lo tanto no existe interferencia de los componentes que se utilizan en la fabricación de cápsulas.

Método

5.0 Precisión (Intermedia)

5.1 Hipótesis a demostrar

Ho: No existe efecto por los analistas

Ha: Si existe efectos por los analistas

Ho: No existe efecto por el día

Ha: Si existe efecto por el día

Ho: No existe efecto por la interacción analista-día

Ha: Si existe efecto por la interacción analista-día

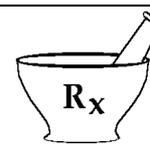
$C.V \leq 3 \%$

5.2 Procedimiento

Analizar por triplicado una muestra que tenga el nivel cercano al 100%, en dos días diferentes y por dos analistas diferentes; realizar los cálculos respectivos para C.V. y para la Tabla de ANADEVVA (Análisis de Varianza). (2, 5, 6)

5.3 Preparación de la Prueba y Resultados

Precisión (Intermedia)								
Muestra peso (g)	Disolver en 10 mL de Metanol		Alícuota (mL)		[] $\mu\text{g/mL}$ STD	Absorbancia	[] Rec $\mu\text{g/mL}$	% Recobro
0.1200 Estándar	10	Aforar a 500 mL con H ₂ O dest	1.3	Aforar a 100 mL con H ₂ O dest.	3.1	0.202	3.0847	99.5074
	10		1.3		3.1	0.196	3.1000	100.0000
	10		1.3		3.1	0.204	3.1458	101.4778
	10		1.3		3.1	0.196	3.100	



DISEÑO DE LA TABLA DE ANADEVA (ANADEVA)

		ANALISTA	
		1	2
DÍA	1	99.5074	100.0000
		101.4778	100.0000
		99.0148	98.9796
2		99.5074	100.0000
		99.5074	99.0000
		99.5074	100.0000

TABLA DE ANADEVA

$$Y_{ijk} = \mu + A_i + D_j + AD_{ij} + e_{k(ij)}$$

Fuente	g.l	SC	MC	F _{calc.}	F _{tab}
A _i	1	9941.7857	9941.7857	1.0000	38.51
D _j	1	9941.8112	9941.8112	1.0000	799.5
AD _{ij}	1	9941.7816	9941.7816	0.6895	7.57
e _{k(ij)}	8	112339.27	14417.4087		
\bar{y}	1196.5018				
DE	0.6840098				
C.V	0.68600963				

Cuadro 1. Hipótesis planteadas para el estudio.

Ho: No existe efecto por los analistas Ha: Si existe efecto por los analistas	El método analítico es reproducible por los analistas.
Ho: No existe efecto por el día Ha: Si existe efecto por el día	El método analítico es reproducible en distintos días por un mismo analista.
Ho: No existe efecto por la interacción analista-día Ho: Si existe efecto por la interacción analista-día	El método analítico es reproducible en distintos días por distintos analistas.

	<p style="text-align: center;">UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA ÁREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA</p>	
<p style="text-align: center;">ANEXO I. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA CUANTIFICACIÓN DE TRAZAS DE ACETAMINOFÉN</p>		<p style="text-align: right;">Página 13 de 254</p>

5.4 Cálculos

Aplicar la suma de cuadrados, para obtener los resultados, que se aplicaran en la fórmula siguiente.

F CALCULADA

$$F_A = \frac{MC_A}{MC_{AD}} \qquad F_D = \frac{MC_D}{MC_{AD}} \qquad F_{AD} = \frac{MC_{AD}}{MC_e}$$

5.5 Conclusión

El C.V para la Precisión Intermedia es de 0.6860, por lo tanto esta dentro de la especificación establecida, en tanto que para la tabla de ANADEVa se concluye que:

- El método analítico es reproducible por los analistas.
- El método analítico es reproducible en distintos días por un mismo analista.
- El método analítico es reproducible en distintos días por distintos analistas.

6.0 Linealidad

6.1 Criterio de Aceptación

$$C.V \leq 3\%$$

$$m = 1$$

$$b \approx 0$$

$$r^2 \geq 0.98$$

$$\% \text{ Rec.} = 97 - 103\%$$

6.2 Procedimiento

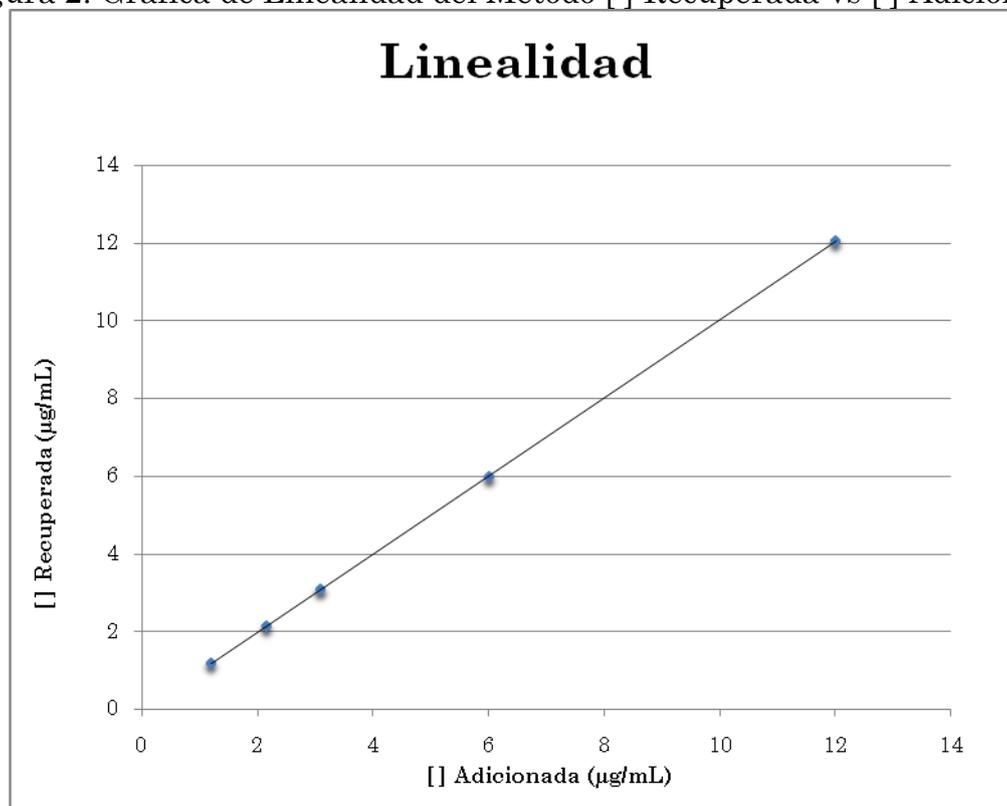
Se determina a partir de por lo menos 3 diferentes cantidades de la muestra, haciendo los análisis por triplicado. Reportar la relación adicionada vs cantidad recuperada. Utilizando el método de mínimos cuadrados, calcular el valor de la pendiente (m), la ordenada al origen (b), el coeficiente de correlación (r^2) y el C.V. ^(2, 5, 6)

	<p style="text-align: center;">UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA ÁREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA</p>	
<p style="text-align: center;">ANEXO I. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA CUANTIFICACIÓN DE TRAZAS DE ACETAMINOFÉN</p>		<p style="text-align: right;">Página 14 de 254</p>

2.1 Preparación de la Prueba y Resultados

LINEALIDAD								
Muestra peso (g)	Disolver en 10 mL de Metanol		Alicuota (mL)		[] $\mu\text{g/mL}$	Absorbancia	[] Rec. $\mu\text{g/mL}$	% Rec
0.1200	10	Aforar a 500 ml con H ₂ O Dest.	0.5	Aforar a 100 ml con H ₂ O Dest.	1.2	0.076	1.184	98.6600
	10		0.5		1.2	0.075	1.168	97.3618
	10		0.5		1.2	0.076	1.184	98.6600
	10		0.9		2.16	0.138	2.150	99.5254
	10		0.9		2.16	0.137	2.134	98.8042
	10		0.9		2.16	0.136	2.119	98.0830
	10		1.3		3.1	0.198	3.084	99.4975
	10		1.3		3.1	0.198	3.084	99.4975
	10		1.3		3.1	0.199	3.100	100.0000
	10		2.5		6	0.384	5.982	99.6985
	10		2.5		6	0.385	5.997	99.9581
	10		2.5		6	0.384	5.982	99.6985
	10		5		12	0.773	12.042	100.3476
	10		5		12	0.774	12.057	100.4774
	10		5		12	0.774	12.057	100.4774
ESTANDAR	10		1.3		3.1	0.199	3.100	
							m	1.0068
							b	-0.0373
							r²	0.9999
							DE	0.9039
							\hat{y}	99.3831
							C.V	0.9094
							C.V < 3%	

Figura 2. Gráfica de Linealidad del Método [] Recuperada vs [] Adicionada



6.3 Cálculos

Reportar la relación adicionada vs cantidad recuperada. Utilizando el método de mínimos cuadrados, calcular el valor de la pendiente (m), la ordenada al origen (b), el coeficiente de correlación (r^2) y el C.V.

6.4 Conclusión

El valor de la pendiente fue de $m = 1.0068$, la ordenada al origen $b = -0.0373$, el coeficiente de correlación $r^2 = 0.99998$, el % Rec = 99.3831 y el C.V = 0.9094; por lo tanto los resultados obtenidos están dentro de las especificaciones y se dice que el método es Lineal.

7.0 Exactitud y Repetibilidad

7.1 Criterio de Aceptación

C.V = 3%

% Rec. = 97 – 103 %

	<p style="text-align: center;">UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA</p>	
<p style="text-align: center;">ANEXO I. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA CUANTIFICACIÓN DE TRAZAS DE ACETAMINOFÉN</p>		<p style="text-align: right;">Página 16 de 254</p>

2.1 Procedimiento

Se determina por el análisis de seis determinaciones de Acetaminofén de una misma solución correspondiente al 100% y medir la respuesta analítica según la metodología de prueba para el parámetro y se realizan los cálculos. (2, 5, 6)

2.2 Preparación de la Prueba y Resultados

Precisión								
Muestra peso (g)	Disolver en 10 mL Metanol		Alícuota (mL)		[] $\mu\text{g/mL}$	Absorbancia	[] Rec $\mu\text{g/mL}$	% Rec
0.1201	10	Aforar a 500 mL con H ₂ O dest.	1.3	Aforar a 100 mL con H ₂ O dest.	3.1	0.182	3.1697	102.2472
	10		1.3		3.1	0.183	3.1871	102.8090
	10		1.3		3.1	0.176	3.0652	98.8764
	10		1.3		3.1	0.178	3.1000	100.0000
	10		1.3		3.1	0.179	3.1174	100.5618
	10		1.3		3.1	0.178	3.1000	100.0000
ESTÁNDAR	10		1.3		3.1	0.178	3.1000	
							Σ Rec	604.4944
							Σ Rec²	60913.3948
							n	6
							DE	1.4934
							\hat{y}	100.7491
							C.V	1.4823

2.3 Cálculos

Calcular el C.V y el promedio del % de Recobro para la concentración.

2.4 Conclusión

El C.V es de 1.4823 de las 6 determinaciones de ensayo, se obtuvo por el método Espectrofotométrico. El cual esta dentro de los límites, por lo que queda establecida la Exactitud y Repetibilidad del Método.

9.0 Límite de Detección (LD) y Límite de Cuantificación (LC)

9.1 Criterio de Aceptación

El LD debe ser menor al número de impurezas límite (10 ppm).

$$r^2 \geq 0.98$$

I.C No debe de incluir el cero.

9.2 Procedimiento

Preparar 3 concentraciones de la muestra de interés a valores menores o que incluya la especificación (10 ppm). Utilizando el método de mínimos

	<p style="text-align: center;">UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA</p>	
<p style="text-align: center;">ANEXO I. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA CUANTIFICACIÓN DE TRAZAS DE ACETAMINOFÉN</p>		<p style="text-align: right;">Página 17 de 254</p>

cuadrados, calcular el valor de la pendiente (m), la ordenada al origen (b), el coeficiente de correlación (r²) y aplicar la fórmula para LD y LC.

NOTA: El procedimiento aplica tanto para el Límite de Detección como para el Límite de Cuantificación.

9.3 Preparación de la Prueba y Resultados

Precisión										
Muestra peso (g)	Disolver en 10 mL Metanol		Alicuota (mL)		[] µg/mL	Absorbancia	[] Rec µg/mL			
0.1200	10	Aforar a 500 mL con H ₂ O dest.	0.4	Aforar a 100 mL con H ₂ O dest.	0.96	0.049	0.7410			
	10		0.4		0.96	0.048	0.7259			
	10		0.4		0.96	0.049	0.7410			
	10		0.4		0.96	0.046	0.6956			
	10		0.4		0.96	0.046	0.6956			
	10		0.4		0.96	0.047	0.7107			
	10		0.5		1.2	0.076	1.1493			
	10		0.5		1.2	0.077	1.1644			
	10		0.5		1.2	0.075	1.1341			
	10		0.5		1.2	0.073	1.1039			
	10		0.5		1.2	0.076	1.1493			
	10		0.5		1.2	0.074	1.1190			
	ESTÁNDAR		10			1.3		3.1	0.205	

9.4 Cálculos

b₁	m	1.7432
b₀	b	-0.9552
	r²	0.9912
	S_{y/x}	0.0067
	S_{b0}	0.0175

Después de obtener los resultados del método de mínimos cuadrados. Aplicar la siguiente fórmula para obtener establecer el LD y el LC:

$$LD = \frac{3.3 \times S_{y/x}}{b_1}$$

$$LC = \frac{3.3 \times S_{b0}}{b_1}$$

Cuadro 2. Resultados obtenidos para la prueba de LD y LC.

	STOCK 1
$S_{y/x}$	0.00670
S_{b1}	0.01613
S_{b0}	0.01753
I.C	0.9 μg – 1.2 μg
LD($\mu\text{g}/\text{mL}$)	0.0331 $\mu\text{g}/\text{mL}$
LC($\mu\text{g}/\text{mL}$)	0.1005 $\mu\text{g}/\text{mL}$

9.5 Conclusión

El coeficiente de correlación obtenido para el LD y LC = 0.9912, el I.C está dentro de los rangos establecidos de 0.9 μg – 1.2 μg . Por lo tanto se establece que el LD = 0.0331 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y L.C = 0.1005 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Encontramos que los resultados están por debajo de la especificación (12 ppm).

10 Robustez

10.1 Criterio de Aceptación

I.C incluye 0 (\pm 3%)

% \bar{I} este entre 97 y 103 %

10.2 Procedimiento

Preparar 3 concentraciones de la muestra de interés estableciendo aquellos factores instrumentales y/o factores no instrumentales relacionados al propio método que se consideren críticos. En esta ocasión los parámetro valorados como críticos son de carácter instrumentales (Longitud de onda) y no instrumental (Tipo de disolvente). Reportar los resultados en %. Calcular el % de \bar{I} y el I.C. (2, 5, 6)

10.3 Preparación de la Prueba y Resultados

Preparación

Robustez								
Efecto del Disolvente / Efecto de λ								
Muestra peso (g)	Disolver en 10 mL Agua		Alicuota (mL)		[] $\mu\text{g}/\text{mL}$	Absorbancia	[] Rec $\mu\text{g}/\text{mL}$	% Rec
0.1200	10	Aforar a 500 mL con	1.3	Aforar a 100 mL con H ₂ O	3.1			
ESTÁNDAR	10	H ₂ O dest.	1.3	dest.	3.1			

NOTA: Para el efecto de λ leer las muestras en condiciones normales a 242 y 246 nm respectivamente

Resultados

EFECTO DEL DISOLVENTE			
	Inicial	MeOH/H ₂ O	H ₂ O
[] µg/mL	% Rec	% Rec	% Rec
3.1	100.495	102.4752	100.9901
3.1	99.0099	100.0000	100.0000
3.1	99.009	100.0000	99.5050

Promedio	99.5046	100.8251	100.1650
Varianza	0.7356	2.0422	0.5718
Sp		1.0525	0.4358
I.C		-1.0749 a 3.7159	-0.1704 a 1.4912
% \bar{I}		101.3234	100.6642

EFECTO DE LA λ			
	Inicial	242	246
[] µg/mL	% Rec	% Rec	% Rec
3.1	99.505	98.5149	100.4950
3.1	99.505	99.0099	99.5050
3.1	100	99.0099	99.5050

Promedio	99.6700	98.8449	99.8350
Varianza	0.0817	0.0817	0.3267
Sp		0.545	0.1361
I.C		-2.5487 a 0.8985	-0.0944 a 0.4244
% \bar{I}		99.1724	101.1666

10.4 Cálculos

Realizar los cálculos necesarios para obtener el Promedio, Varianza, Varianza ponderada (Sp) e I.C; para calcular el % \bar{I} .

$$\bar{I} = \frac{\text{(Análisis de la muestra/condición/tiempo)}}{\text{(Análisis inicial)}} \times 100$$

10.5 Conclusión

Los resultados obtenidos para el Efecto del disolvente para el % \bar{I} son los siguientes: para el MeOH/Agua es de **101.3234** y para Agua **100.6642**. Para el efecto de λ **son los siguientes:** a 242 nm un % \bar{I} = **99.1724** y para 246 nm % \bar{I} = **101.1666**; los cuales están dentro del rango establecido dentro de los criterios de aceptación; por lo tanto el método es Robusto para cualquiera de los disolventes utilizados o para el efecto de la longitud de onda (λ).^(2, 5, 6)

	<p style="text-align: center;">UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA ÁREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ZARAGOZA</p>	
<p style="text-align: center;">ANEXO I. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA CUANTIFICACIÓN DE TRAZAS DE ACETAMINOFÉN</p>		<p style="text-align: right;">Página 20 de 254</p>

11.0 Estabilidad de la Muestra

11.1 Criterio de Aceptación

I.C = Incluye 0 ($\pm 3\%$)

\bar{I} = 97 – 103 %

11.2 Procedimiento

Preparar por lo menos por triplicado la muestra de interés fraccionadas cada una de las preparaciones de acuerdo a las condiciones de almacenaje de interés y procesar el número de muestras necesarias para cada condición (Temperatura ambiente, 60°C y Refrigeración). Proseguir el análisis de cada una de las fracciones al término de cada condición de almacenaje (24, 48 y 72 horas), utilizando una solución de referencia recientemente preparada. Reportar el contenido de cada fracción en % de \bar{I} y el I.C.

11.3 Preparación de la Prueba y Resultados

Preparación

Estabilidad de la muestra								
Muestra peso (g)	Disolver en 10 mL MeOH		Alicuota (mL)		[] $\mu\text{g/mL}$	Absorbancia	[] Rec $\mu\text{g/mL}$	% Rec
0.1200	10	Aforar a 500 mL con H ₂ O dest.	1.3	Aforar a 100 mL con H ₂ O dest.	3.1			
ESTÁNDAR	10		1.3		3.1			

NOTA: Preparar un triplicado para cada condición de almacenamiento (Temperatura ambiente, 60°C y Refrigeración) a 24, 48 y 72 horas.

Resultados

Ver la página 15 de 17 para revisar los resultados obtenidos de Estabilidad de la muestra.

11.4 Cálculos

Realizar los cálculos necesarios para obtener el Promedio, Varianza, Varianza ponderada (Sp) e I.C; para calcular el % \bar{I} .

$$\bar{I} = \frac{(\text{Análisis de la muestra/condición/tiempo})}{(\text{Análisis inicial})} \times 100$$

11.5 Conclusión

Los resultados obtenidos para cada uno de las condiciones son las siguientes:

	<p style="text-align: center;">UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA ÁREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA</p>	
<p style="text-align: center;">ANEXO I. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA CUANTIFICACIÓN DE TRAZAS DE ACETAMINOFÉN</p>		<p style="text-align: right;">Página 21 de 254</p>

24 HORAS

I.C_{T.A} = -1.3649 a 2.3617
I.C_{60° C} = -0.2278 a 2.2244
I.C_{REF.} = -0.8164 a 3.1464
%I_{T.A} = 100.5082
%I_{60° C} = 101.3391
%I_{REF.} = 101.1699

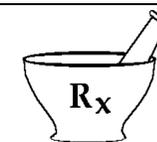
48 HORAS

I.C_{T.A} = -1.7569 a 1.3947
I.C_{60° C} = -0.9383 a 1.2599
I.C_{REF.} = -0.7912 a -2.9894
%I_{T.A} = 99.8262
%I_{60° C} = 100.3322
%I_{REF.} = 98.1066

72 HORAS

I.C_{T.A} = -1.0948 a 1.0952
I.C_{60° C} = 2.0559 a 4.2459
I.C_{REF.} = -0.0426 a -2.6108
%I_{T.A} = 100.0049
%I_{60° C} = 103.1642
%I_{REF.} = 98.669

Por lo tanto cumplen con los criterios establecidos previamente y se concluye que el la muestra es estable a las 24, 48 y 72 horas para las siguientes condiciones: Temperatura Ambiente, 60°C y Refrigeración.



Estabilidad analítica de la muestra

Inicial	24 HRS			48 HRS			72HRS			
	0 HRS	Tem. Amb.	60 ° C	Refrigeración	Tem. Amb.	60 ° C	Refrigeración	Tem. Amb.	60 ° C	Refrigeración
99.0050	101.5000	100.5000	99.5000	100.0000	100.0000	97.9487	100.0000	102.4876	98.0100	
100.4975	99.5000	101.0000	101.0000	98.4615	100.0000	97.9487	99.5025	102.9851	99.0050	
99.5025	99.5000	101.5000	102.0000	100.0000	99.4872	97.4359	99.5025	102.9851	98.0100	

Promedio	99.6683	100.1667	100.6666	100.8333	99.4872	99.8291	97.7778	99.6683	102.8193	98.3417
Varianza	0.5775	1.3333	0.2500	1.5833	0.7890	0.0877	0.0877	0.0825	0.0825	0.3300
Sp		0.6369	0.2758	0.7202	0.4555	0.2217	0.2217	0.22	0.22	0.3025
I.C		-1.3649	-0.2278	-0.8164	-1.7569	-0.9383	-0.7912	-1.0948	2.0559	-0.0426
		2.3617	2.2244	3.1464	1.3947	1.2599	-2.9894	1.0952	4.2459	-2.6108
\bar{I}		100.5082	101.3391	101.1699	99.8262	100.3322	98.1066	100.0049	103.1642	98.6699

12.0 CONCLUSIÓN FINAL

La prueba del Método Espectrofotométrico para la cuantificación de Acetaminofén es validado con respecto al Sistema: Precisión, Linealidad y Especificidad. Método: Precisión, Linealidad, Exactitud y Repetibilidad, Límite de Detección (LD), Límite de Cuantificación (LC), Robustez y Estabilidad de la Muestra.

Todos los parámetros estuvieron dentro de los límites aceptados, por lo tanto, se considera que el método está Validado y es adecuado para la Validación de la Limpieza.

	<p style="text-align: center;">UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA</p>	
<p style="text-align: center;">ANEXO I. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA CUANTIFICACIÓN DE TRAZAS DE ACETAMINOFÉN</p>		<p style="text-align: right;">Página 23 de 254</p>

SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

ANDEVA: Análisis de Varianza

F: es la respuesta analítica obtenida de la muestra

DSR o DE: Desviación Estándar Relativa

Med: Media

C.V: Coeficiente de Variación

r^2 : Coeficiente de Determinación

r: Coeficiente de Correlación

A: Analista

D: Día

AD: Interacción analista-día

e: error

\hat{y} : Promedio

g.l: Grados de libertad

MC: Media de Cuadrados

M: Pendiente

b: Ordenada al origen

% Rec: Por ciento Recuperado

I.C: Intervalo de Confianza

b_0 :

b_1 :

n: Número total de determinaciones

$S_{y/x}$:

S_{b_0} :

\bar{I} : Factor para cálculos de la estabilidad de la muestra

S_p : Varianza Ponderada

%I:

F_{calc} : Valor de la distribución F de Fisher con una probabilidad acumulada

F_{tab} : Valor de la distribución F de Fisher con una probabilidad acumulada

0.975

	<p style="text-align: center;">UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA CARRERA: QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA AREA FARMACÉUTICA LABORATORIOS FARMACEUTICOS ZARAGOZA</p>	
<p style="text-align: center;">ANEXO I. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA CUANTIFICACIÓN DE TRAZAS DE ACETAMINOFÉN</p>		<p style="text-align: right;">Página 24 de 254</p>

14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Burson Kim, Feder Debra, Mac Donald y Yang Pei. Desarrollo de un método de muestreo con Hisopo para la validación de limpieza. Ph Tech 2005; 3(1): 37-41, 54.
2. Comisión Interinstitucional de Prácticas Adecuadas de Manufactura. Guía de Buenas Prácticas de Fabricación. Validación. México: CIPAM.
3. Comisión Interinstitucional de Prácticas Adecuadas de Manufactura. Guía de Buenas Prácticas de Fabricación. Proceso de Limpieza y su Validación en Áreas de Fabricación. Monografía Técnica No 16. México: CIPAM, (1999).
4. Comisión Interinstitucional de Prácticas Adecuadas de Manufactura. Guía de Buenas Prácticas de Fabricación. Guía de Validación de Métodos analíticos: Limpieza de equipos. Monografía Técnica No 22. México: CIPAM, (2004).
5. Current Good Manufacturing Practice Regulations. Code of Federal Regulations. Title 21, Food and Drugs (General Services Administration). Washington, D. C. Part 211.67 (1973).
6. Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos A.C. Guía de Validación de Métodos Analíticos. Comisión de Validación de Métodos Analíticos. México: (2002).
7. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 8ª. Secretaria de Salud. Vol I. México 2004. p. 234-237, 261-263.
8. Food and Drug Administration. Guide to Inspections of Validation of Cleaning Processes. Rockville, MD, July (1993).
9. Food and Drug Administration. Guidance for industry analytical procedures and methods validation (2004).
10. Food and Drug Administration. Guidance for industry analytical procedures and methods validation, chemistry, manufacturing and controls documentation (2004).
11. Gavlick K. W, Kaiser H. L, Ohlemejer L. A. Estrategias analíticas par la determinación de residuos de agentes de limpieza. Ph Tech 1995 ; 1(1): 27-31.
12. Jackson L. S, Moorman M, Tippet R, et al. Cleaning and other control and validation strategies to prevent allergen cross-contact in food-processing operations. J Food Prot 2008; 71(2): 445-458.
13. Jenkins K. M. Cleaning validation : An overall perspective, Ph Tech 1994; 61-73.
14. Kowalski L. Donna, Hwang C. Ruey y Truelove E. James. Diseño de procesos para el análisis de datos para la validación de la limpieza. Ph Tech 1997; 1(2): 31-34.
15. Secretaria de Salud. NOM-059-SSA1-2006, Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la Fabricación de medicamentos (modifica a la NOM-059-SSA1-1993, publicada el 31 de Julio de 1998). Diario Oficial de la Federación, 2008.