



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

**“VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE LIMPIEZA DE LA ENVASADORA DE POLVOS
DOS MICRO DESPUÉS DE LA PRODUCCIÓN DE BENCILPENICILINA SÓDICA EN
BETAPHARMA S.A.”**

TESIS DE GRADO

PREVIA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE

BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

PRESENTADO POR

ADRIANA ISABEL HIDALGO RODRÍGUEZ

RIOBAMBA – ECUADOR

2010



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

**“VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE LIMPIEZA DE LA ENVASADORA DE POLVOS
DOS MICRO DESPUÉS DE LA PRODUCCIÓN DE BENCILPENICILINA SÓDICA EN
BETAPHARMA S.A.”**

TESIS DE GRADO

PREVIA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE

BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

PRESENTADO POR

ADRIANA ISABEL HIDALGO RODRÍGUEZ

RIOBAMBA – ECUADOR

2010

DEDICATORIA

Primeramente a Dios por los ángeles que hay en mi vida, a mi madre por ser una mujer ejemplar y no dejarse vencer en las adversidades, mami por ti soy lo que soy... a mi padre por su esfuerzo y tenacidad de cada día para que yo sea una profesional, a mi hermana por darme fortaleza, a mi familia por ser mi apoyo, a mis verdaderos amigos por las alegrías y las lágrimas compartidas y a ti Jorge por ser mi felicidad y darme sueños por los cuales seguir adelante.

AGRADECIMIENTO

Mi agradecimiento sincero a cada una de las personas que hicieron posible no solo mi desarrollo profesional sino personal, a mi familia por su apoyo, a mis profesores por sus enseñanzas

Mi agradecimiento especial al Dr. Ivan Toaza por su mano amiga, la BQF Maritza Silva y BQF Fausto Contero que me han enseñado que la humildad va de la mano con la sabiduría, al Dr. Carlos Pilamunga por su continua ayuda y paciencia.

A la empresa BETAPHARMA SA, en especial al Dr. Roberto Aldana por darme la oportunidad de desarrollar esta tesis en su prestigiosa empresa.

ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

El Tribunal de Tesis certifica que: El trabajo de investigación: **“VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE LIMPIEZA DE LA ENVASADORA DE POLVOS DOS MICRO DESPUÉS DE LA PRODUCCIÓN DE BENCILPENICILINA SÓDICA EN BETAPHARMA S.A.”**, de responsabilidad de la señorita egresada Adriana Isabel Hidalgo Rodríguez, ha sido prolijamente revisado por los Miembros del Tribunal de Tesis, quedando autorizada su presentación.

FIRMA

FECHA

Dra. Yolanda Díaz

DECANA FACULTAD DE CIENCIAS

Dr. Carlos Pilamunga

DIRECTOR DE TESIS

BQF. Fausto Contero

MIEMBRO DE TRIBUNAL

Tlgo. Carlos Rodríguez

DIRECTOR DEL CENTRO DE DOCUMENTACIÓN

Dr. Luis Guevara

DIRECTOR DE LA ESCUELA DE BIOQUIMICA Y FARMACIA

NOTA DE TESIS ESCRITA _____

Yo, Adriana Isabel Hidalgo Rodríguez, soy responsable de las ideas, doctrinas y resultados expuestos en esta Tesis; y el patrimonio intelectual de la Tesis de Grado, pertenece a la ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO y a la EMPRESA FARMACÉUTICA BETAPHARMA S.A.

ADRIANA ISABEL HIDALGO RODRÍGUEZ

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

A	Área
API	Ingredientes Farmacéuticos Activos
ARL	Nivel aceptable de residuos
FR	Factor de Recuperación
G	Gramos
H	Horas
H	Hidrogeno
IDA	Ingesta diaria admisible
IM	Intra Muscular
IV	Intra Venoso
L	Litro
MDD	Dosis Máxima Diaria
mg	Miligramos
Mm	Milímetros
nm	Nanómetros
ppm	Partes por Millón
R	Responsable
RC	Responsabilidad Compartida
SI	Suministra Información
SSA	Área de superficie problema del equipo
μL	Microlitros

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ÍNDICE DE TABLAS

ÍNDICE DE CUADROS

ÍNDICE DE GRÁFICOS

ÍNDICE DE FIGURAS

ÍNDICE DE FOTOGRAFÍAS

ÍNDICE DE ANEXOS

INTRODUCCIÓN

1	Parte teórica.....	18
1.1	Limpieza de los equipos.....	18
1.1.1	Objetivos de la limpieza.....	18
1.1.2	Factores a tener en cuenta en la elaboración del plan de limpieza.....	22
1.1.2.1	Factores relacionados con el equipo.....	22
1.1.2.1.1	Se debe tomar en cuenta que.....	23
1.1.2.2	Almacenamiento.....	23
1.1.2.3	El personal de limpieza.....	24
1.1.2.3.1	Desventajas de la ejecución de limpieza por el personal.....	25
1.1.2.3.2	Recomendaciones para el personal.....	25
1.1.2.4	Factores relacionados con los agentes de limpieza.....	25
1.1.2.4.1	Desventajas del uso de detergentes.....	27
1.1.2.4.2	Clasificación de los detergentes.....	27
1.1.2.4.2.1	Detergentes alcalinos.....	27

1.1.2.4.2.2	Detergentes ácidos.....	28
1.1.2.4.3	Composición de los detergentes.....	28
1.1.2.4.4	Características de un buen detergente.....	29
1.1.2.5	Factores relacionados a los métodos de limpieza.....	30
1.1.2.5.1	Métodos de limpieza.....	30
1.1.2.5.1.1	Limpieza Manual.....	30
1.1.2.5.1.2	Limpieza Semiautomático.....	31
1.1.2.5.1.3	Limpieza Automática.....	32
1.1.2.6	Factores relacionados a los parámetros de control.....	33
1.1.2.6.1	Tiempo.....	33
1.1.2.6.2	Temperatura... ..	33
1.1.2.6.3	Acción mecánica.....	34
1.1.2.6.4	Acción físico-químicos (concentración).....	35
1.1.2.6.5	Factores relacionados a la calidad del agua.....	35
1.1.2.6.6	Composición del agua.....	35
1.1.2.6.6.1	Agua dura y agua blanda.....	35
1.1.2.6.6.2	Cloruros.....	36
1.1.2.6.6.3	Silicatos	36
1.1.2.6.7	Métodos para mejorar la calidad del agua.....	37
1.1.2.6.7.1	Filtrado	37
1.1.2.6.7.2	Destilación.....	38
1.1.2.6.7.3	Desionización en dos pasos mediante intercambio iónico.....	38
1.1.2.6.7.4	Bidestilación.....	39
1.2	Validación de los procedimientos de limpieza.....	39
1.2.1	Introducción.....	39

1.2.2	Política para la validación de los procedimientos de limpieza.....	39
1.2.2.1	Validación prospectiva.....	40
1.2.2.2	Validación de la competencia.....	41
1.2.2.3	Validación retrospectiva.....	41
1.2.3	Prerrequisito.....	41
1.2.3.1	Calificación de los Equipos.	42
1.2.3.2	Métodos de análisis.....	42
1.2.3.3	Procedimiento de limpieza.....	43
1.2.4	Protocolos e informes de validación de limpieza.....	45
1.2.4.1	Protocolos de validación de limpieza.....	45
1.2.4.1.1	Objetivo.....	46
1.2.4.1.2	Alcance.....	46
1.2.4.1.3	Motivo de la validación.....	46
1.2.4.1.4	Responsabilidades.....	46
1.2.4.1.4.1	Analista de validación.....	46
1.2.4.1.4.2	Planificación.....	47
1.2.4.1.4.3	Control de Calidad.....	47
1.2.4.1.4.4	Garantía de Calidad.....	47
1.2.4.1.4.5	Equipo de validación de limpieza.....	47
1.2.4.1.5	Parámetros de validación	47
1.2.4.1.6	Método de limpieza.....	48
1.2.4.1.7	Proceso de validación.....	48
1.2.4.1.7.1	Inspección visual de la máquina.	48
1.2.4.1.7.2	Muestreo.....	50
1.2.4.1.7.2.1	Swab.....	50

1.2.4.1.7.2.2	Muestreo por enjuague (método indirecto)	51
1.2.4.1.8	Métodos de análisis.....	52
1.2.4.1.8.1	Principio activo.....	52
1.2.4.1.8.1.1	Bencilpenicilina sódica 5'000.000 UI.....	52
1.2.4.1.8.2	Propiedades del principio activo.....	52
1.2.4.1.8.3	Contraindicaciones.....	53
1.2.4.1.8.4	Reacciones adversas.....	53
1.2.4.1.8.5	Precauciones.....	53
1.2.4.1.8.6	Dosificación y administración.....	54
1.2.4.1.8.7	Análisis HPLC.....	54
1.2.4.1.8.8	Detergente.....	56
1.2.4.1.9	Límites de aceptación.....	57
1.2.4.1.9.1	Basada en el cálculo de la Salud.....	59
1.2.4.1.9.2	Cálculo de límite recomendado basado (10 ppm)	60
1.2.4.1.9.3	Límite aceptable para detergentes.	61
1.2.4.1.10	Acciones para valores fuera de límites.....	62
1.2.4.1.11	Resultados.....	62
1.2.4.1.12	Control de cambios.....	63
1.2.4.1.13	Informes de validación de limpieza.....	63
2	Parte experimental.....	64
2.1	Diseño experimental.....	64
2.1.1	Características del diseño experimental.....	64
2.1.2	Factores del estudio.....	65
2.1.3	Manejo específico del experimento.....	65
2.1.3.1	Lugar y pruebas de ensayo.....	65

2.2	Protocolo.....	67
2.2.1	Objetivo	67
2.2.2	Alcance.....	67
2.2.3	Motivo de la validación.....	67
2.2.4	Responsabilidades.....	68
2.2.5	Parámetros de validación.....	69
2.2.6	Método de limpieza.....	69
2.2.7	Proceso de validación.....	70
2.2.8	Método de Analisis.....	71
2.2.8.1	Análisis Químico.....	71
2.2.8.2	Análisis de detergentes.....	71
2.2.9	Criterios de aceptación.....	72
2.2.10	Acciones para valores fuera de límites.....	73
2.2.11	Resultados.....	73
2.3	Técnicas a seguir para validación de limpieza.....	74
2.3.1	Control organoléptico y visual del equipo	74
1.	Objetivo.....	74
2.	Alcance.....	74
3.	Responsabilidades.....	74
4.	Procedimiento.....	74
5.	Especificaciones.....	75
6.	Registros.....	76
7.	Referencias.....	76
2.3.2	Muestreo directo de la superficie o Técnica del Swab.....	77
1.	Objetivo.....	77

2.	Alcance.....	77
3.	Responsabilidades.....	77
4.	Requerimientos.....	78
5.	Procedimiento.....	79
6.	Especificaciones.....	80
7.	Registros.....	81
8.	Referencias.....	81
2.3.3	Análisis químico de residuos de Bencilpenicilina Sódica.....	82
1.	Objetivo.....	82
2.	Alcance.....	82
3.	Responsabilidades.....	82
4.	Requerimientos.....	82
5.	Procedimiento.....	83
6.	Especificaciones.....	84
7.	Registro.....	85
8.	Referencias.....	85
2.3.4	Obtención del Factor de Recuperación.....	86
1.	Objetivo.....	86
2.	Alcance.....	86
3.	Responsabilidades.....	86
4.	Requerimientos.....	87
5.	Procedimiento.....	88
6.	Especificaciones.....	88
7.	Registro.....	89

8.	Referencias.....	89
2.3.5	Análisis de residuos de detergente mediante conductividad.....	90
1.	Objetivo.....	90
2.	Alcance.....	90
3.	Responsabilidades	90
4.	Requerimientos.....	91
5.	Procedimiento.....	91
6.	Especificaciones.....	91
7.	Registro.....	92
8.	Referencias.....	92
3	Resultados y Discusión.....	93
4	Conclusiones.....	104
5	Recomendaciones.....	106
6	Resumen.....	108
7	Bibliografía.....	109
8	Anexos.....	114

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA No. 1	Comparación limpieza manual y automática.....	32
TABLA No. 2	Responsabilidades del proceso de validación de limpieza.....	68
TABLA No. 3	Especificaciones envasadora de polvos dos micro.....	78
TABLA No. 4	Condiciones cromatográficas análisis de trazas de Bencilpenicilina Sódica.....	83

ÍNDICE DE CUADROS

CUADRO No. 1	Análisis químico estándar de Bencilpenicilina Sódica: Primera Muestra	93
CUADRO No. 2	Análisis químico residuos de Bencilpenicilina Sódica: Primera Muestra	94
CUADRO No. 3	Análisis químico estándar de Bencilpenicilina Sódica: Segunda Muestra.....	95
CUADRO No. 4	Análisis químico residuos de Bencilpenicilina Sódica: Segunda Muestra	96
CUADRO No. 5	Análisis químico estándar de Bencilpenicilina Sódica: Tercera Muestra	97
CUADRO No. 6	Análisis químico residuos de Bencilpenicilina Sódica: Tercera Muestra	98
CUADRO No. 7	Análisis químico estándar de Bencilpenicilina Sódica: Obtención del Factor de Recuperación.....	99
CUADRO No. 8	Contaminación con estándar: Obtención del Factor de Recuperación.....	100
CUADRO No. 9	Obtención del Limite Aceptable de residuos.....	101
CUADRO No. 10	Obtención de la concentración de Detergente.....	102

ÍNDICE DE GRÁFICOS

GRÁFICO No. 1	Comparación de la concentración en mg de las trazas de Bencilpenicilina Sódica obtenida de los puntos críticos de la Envasadora de Polvos Dos Micro: Primera Muestra.....	94
GRÁFICO No. 2	Comparación de la concentración en mg de las trazas de Bencilpenicilina Sódica obtenida de los puntos críticos de la Envasadora de Polvos Dos Micro Segunda Muestra.....	96
GRÁFICO No. 3	Comparación de la concentración en mg de las trazas de Bencilpenicilina Sódica obtenida de los puntos críticos de la Envasadora de Polvos Dos Micro Segunda Muestra Tercera Muestra.....	98
GRÁFICO No. 4	Comparación de la cantidad recuperada de estándar de Bencilpenicilina Sódica obtenida de la contaminación de la Envasadora de Polvos Dos Micro.....	100
GRÁFICO No. 5	Curva de calibración obtenida en ppm de la lectura de conductividad a diferentes concentraciones de Tego.....	103

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA No. 1	Composición de los detergentes.....	29
FIGURA No. 2	Filtro de agua	37
FIGURA No. 3	Esquema en síntesis del procedimiento de limpieza.....	43
FIGURA No. 4	Resumen proceso de validación.....	48
FIGURA No. 5	Puntos críticos de muestreo Envasadora de Polvos Dos Micro.....	71
FIGURA No. 6	Esquema de frotación hisopado.....	79

ÍNDICE DE FOTOGRAFÍAS

FOTOGRAFÍA No. 1	Proceso de hisopado.....	114
FOTOGRAFÍA No. 2	Muestra tomada después del hisopado	114
FOTOGRAFÍA No. 3	Agua del último enjuague para análisis de detergente.....	115

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO No. 1.	Proceso de hisopado.....	114
ANEXO No. 2.	Muestra tomada después del hisopado	114
ANEXO No. 3.	Agua del último enjuague para análisis de detergente.....	115
ANEXO No. 4.	Cromatograma del estándar de Bencilpenicilina Sódica.....	116
ANEXO No. 5.	Cromatograma de trazas de Bencilpenicilina Sódica, tomado del tubo de conexión de tolvas.....	117
ANEXO No. 6.	Cromatograma de trazas de Bencilpenicilina Sódica, tomado de la tolva de dosificación.....	118
ANEXO No. 7.	Cromatograma de trazas de Bencilpenicilina Sódica, tomado de la tolva de dosificación.....	119
ANEXO No. 8.	Cromatograma del estándar de Bencilpenicilina Sódica para obtener el factor de recuperación.....	120
ANEXO No. 9.	Cromatograma del factor de recuperación a un volumen de 2.5 ml. de contaminación con estándar de Bencilpenicilina Sódica..	121
ANEXO No. 10.	Cromatograma del factor de recuperación a un volumen de 2.0 ml. de contaminación con estándar de Bencilpenicilina Sódica..	122
ANEXO No. 11.	Cromatograma del factor de recuperación a un volumen de 1.5 ml. de contaminación con estándar de Bencilpenicilina Sódica..	123

INTRODUCCIÓN

Actualmente en la industria farmacéutica se desarrolla la calidad de los productos de tal manera que cumplan con las características esperadas para satisfacer las necesidades del consumidor, identidad, pureza, potencia, seguridad y eficacia. Este esfuerzo se traduce en las buenas prácticas de manufactura cuya finalidad es unificar criterios orientados a obtener la calidad del producto, verificar su excelencia paso a paso y reproducibilidad lote a lote.(9)

En el avance por conseguir un dominio total de la calidad surge el proceso de validación que consiste en establecer la evidencia documentada que demuestre con alto grado de confiabilidad que un proceso específico producirá de forma consistente productos que reúnan las características de calidad especificadas. (7)

Alcanzar este nivel de calidad de los medicamentos requiere garantizar que cada una de las etapas de la producción se realiza de forma adecuada y cumpliendo aquellos parámetros de calidad que se han establecido previamente. Y este máximo grado de seguridad tan sólo lo proporcionan los procesos de validación. (11)

No hay que olvidar que para obtener medicamentos seguros y eficaces de forma continuada, es necesario que su calidad sea constante. Este objetivo sólo se alcanza cuando las especificaciones que se aplican están basadas en procedimientos validados y por lo tanto, permiten comparar resultados de lotes de reciente fabricación con aquellos que fueron utilizados para ensayos farmacológicos y toxicológicos. (3)

La validación es uno de los objetivos de las buenas prácticas de manufactura y es considerada como un concepto avanzado, que trata de conseguir un total dominio de la calidad. No aumenta la calidad pero si garantiza la fiabilidad y uniformidad de la misma.
(11)

Considerando la importancia de la validación para garantizar la calidad de los productos farmacéuticos, se ha realizado esta investigación gracias a la colaboración de la empresa farmacéutica BETAPHARMA la misma que se dedica a la manufactura de medicamentos betalactámicos.

Se realizó la validación del método de limpieza de la envasadora de polvos DOS MICRO después de la producción de Bencilpenicilina Sódica siguiendo el método USP establecido, así como también se utilizó los instructivos de trabajo de la empresa farmacéutica Betapharma.

Se realizó el muestreo de los puntos determinados críticos en la envasadora de polvos, por tres veces consecutivas, el proceso de muestreo consto de una inspección visual previa de la máquina y el análisis químico utilizando un método de muestreo en maquinas para validación de limpieza.

Se realizó la prueba de hisopado en la que se obtuvieron tres muestras de los tres puntos críticos analizados, los cuales se mantuvieron dentro de los límites de aceptación el mismo que fue establecido por medio del ARL(límite aceptable de residuos).

Se obtuvo el factor de recuperación el cual es utilizado para ajustar resultados analíticos reales, obtenido a partir de cada porcentaje de recuperación los cuales deben ser mayores a setenta por ciento para asegurar que el método de recolección de las muestras es confiable y adecuado, los datos obtenidos después de realizada la técnica se encontraron dentro del límite establecido.

Para análisis de detergentes se efectúa la respectiva curva de calibración, en base a la conductividad obtenida de las muestras con la finalidad de determinar la concentración de Tego sobre la superficie del equipo, obteniéndose resultados óptimos

CAPITULO I

1 PARTE TEORICA

1.1 LIMPIEZA DE LOS EQUIPOS

1.1.1 OBJETIVOS DE LA LIMPIEZA

En la actualidad del mundo de la industria la importancia de la limpieza industrial es cada vez mayor. No sólo por la necesidad de otorgar al cliente calidad en los productos y servicios sino también por la toma de conciencia en cuanto a la calidad del ambiente de trabajo para empleados y empresarios de las empresas. (29)

Hoy en día, todos los técnicos de la industria farmacéutica, incluidos los de distribución, marketing, desarrollo, garantía de calidad, producción, registros, están de acuerdo con el axioma de que “la calidad no se controla en un producto, la calidad se construye durante su fabricación” (29)

Para comprender a qué apunta la limpieza industrial es necesario tener una idea previa del concepto de limpieza en general. En cuanto a los ambientes industriales se requiere tanto de una limpieza como de desinfección.

Quizás la relevancia de una sobre otra se articule al tipo de industria en función de los productos a fabricar o los servicios a brindar pero en su mayoría hay que quitar tanto la suciedad, que se ve como la infección, muchas veces invisible a los ojos. Esto no quiere decir que deba realizarse ambas al mismo tiempo, muy por el contrario se sugiere realizar primero una limpieza profunda de la suciedad y luego recién una desinfección. (13)

Los objetivos de las buenas prácticas de manufactura incluyen la prevención de posible contaminación y contaminación cruzada de materias primas y productos farmacéuticos, la limpieza es el principal tratamiento para limitar de manera significativa la contaminación, es un proceso obligatorio para la industria farmacéutica ya que garantiza la calidad de los productos manufacturados. (29)

En todos los casos, las superficies de trabajo y equipos en contacto con los productos que se fabrican son fuentes potenciales de contaminación directa entre los productos y se debe por lo tanto tener una adecuada limpieza de los mismos. (29)

De acuerdo con la norma AFNOR, "la limpieza es una operación que consiste en extraer de una superficie dada toda la suciedad visible o invisible que pueda contener. " Las operaciones de limpieza están destinadas a eliminar todo rastro de suciedad o contaminación para garantizar un riesgo controlado de contaminación cruzada. (29)

Los productos farmacéuticos pueden ser contaminados por una variedad de sustancias tales como contaminantes asociados con microorganismos, productos anteriores (ingredientes farmacéuticos activos (API) y residuos de excipientes), residuos de agentes de limpieza, materiales suspendidos en el aire, tales como polvo y material particulado, lubricantes y materiales auxiliares, tales como desinfectantes y residuos de productos de descomposición de:

- Residuos de productos ocasionados por ejemplo el uso de ácidos y bases fuertes durante el proceso de limpieza.
- Residuos de productos de los detergentes, ácidos y bases que pueden ser empleados como parte del proceso de limpieza.

Es de suma importancia evitar toda consecuencia no deseada en la salud de los empleados de nuestra empresa. Por otra parte el cuidado de las piezas y maquinaria utilizada también requiere de limpieza y desinfección a fin de maximizar su uso y duración evitando un desgaste prematuro.

Los procedimientos de limpieza adecuados, desempeñan un rol importante en la prevención de contaminación y contaminación cruzada. La validación de los métodos de limpieza aporta evidencia documentada que un procedimiento de limpieza aprobado, proporcionará un equipo limpio, adecuado para el uso previsto. (33)

Para realizar una limpieza adecuada se deben considerar el tipo de acción del agente utilizado (remoción mecánica, disolución o detergente), las condiciones requeridas para aplicar la solución limpiadora y el tiempo de contacto necesario para que ésta ejerza su efecto. (29)

La validación de la limpieza es necesaria para todo el equipo que tiene contacto directo del producto utilizado en las etapas de fabricación del principio activo farmacéutico y productos terminados.

También se deben realizar en los equipos de envasado primario. La validación de limpieza formal no es necesaria para algunas situaciones, tales como instalaciones dedicadas a la transformación o sólo excipiente. (29)

Estas instalaciones sólo tendrán necesidad de cumplir con los criterios visualmente limpios. En caso de que la validación de la limpieza formal no se lleve a cabo, los sitios deben proporcionar una razón de ser. (29)

Posibles áreas de contacto del producto podrán ser incluidos en la validación de la limpieza si está justificado (por ejemplo gabinetes de liofilización, lavadoras automáticas y / o limpieza en la paleta de equipos). Para estériles y los productos biológicos, la eficacia de limpieza de componentes, tales como viales, ampollas y los tapones también está sujeto a la validación de limpieza. (29)

El procedimiento de validación recomendada depende de la utilización dirigida de los equipos. Por ejemplo, equipos utilizados en la fabricación de múltiples productos deben ser limpiados para garantizar que los residuos superficiales a partir de productos fabricados con anterioridad no sea superior a los criterios de aceptación predeterminado. (22)

El objetivo de la validación de limpieza es demostrar que el equipo está consistentemente limpio de producto, de residuos de detergente y de microorganismos a un nivel aceptable, para prevenir una posible contaminación y contaminación cruzada. (12)

1.1.2 FACTORES A TENER EN CUENTA EN LA ELABORACIÓN DEL PLAN DE LIMPIEZA

- Tipo de suciedad
- Tipo de materiales, equipos y superficies a limpiar
- Personal de limpieza
- Calidad del agua
- Agentes de Limpieza
- Métodos de limpieza
- Parámetros de control (Tiempo, Temperatura, Acción mecánica, Acción físico-química (concentración)). (13)

1.1.2.1 Factores relacionados con el equipo

Idealmente, debe existir un proceso para la limpieza de una parte de un equipo o sistema, esto dependerá de los productos que se estén fabricando, si la limpieza se lleva a cabo entre lotes del mismo producto (como en una campaña prolongada) o si la limpieza se lleva a cabo entre lotes de diferentes productos. El diseño del equipo puede influir en la eficacia del proceso de limpieza. Por lo tanto, debe tomarse en cuenta el diseño del equipo cuando se redacta el protocolo de validación de limpieza. (33)

1.1.2.1.1 Se debe tomar en cuenta que:

El período y condiciones de almacenamiento de equipos no limpios antes de su limpieza, y el tiempo entre limpieza y reuso de equipos, debe formar parte de los procedimientos de validación de limpieza.

Todos los equipos de procesamiento deben estar específicamente diseñados para facilitar la limpieza y permitir la inspección visual y siempre que sea posible, el equipo debe ser de superficie lisa de material no reactivo. Las áreas críticas (es decir, la más difícil de limpiar) deben ser identificados, en particular en los grandes sistemas que emplean los sistemas semi-automática o automática.

El equipamiento dedicado a productos de contacto debe ser utilizado para los productos que son difíciles de eliminar (por ejemplo, alquitrán o residuos pegajosos en la fabricación a granel), para el equipo que es difícil de limpiar (por ejemplo, bolsas para los secadores de lecho fluido), o para productos con un alto riesgo para la seguridad (por ejemplo, productos biológicos o productos de alta potencia que pueden ser difíciles de detectar por debajo de un límite aceptable).

1.1.2.2 Almacenamiento

Los equipos deben almacenarse secos después de su limpieza, no se debe permitir que agua residual permanezca en los equipos después de su limpieza, normalmente los equipos deben ser limpiados tan pronto como sea posible después de su uso. Esto puede ser especialmente

importante para las operaciones con productos tópicos, suspensiones y graneles, o cuando el secado de los residuos afecten directamente la eficiencia de un procedimiento de limpieza.

Cuando el equipo se deja mojado después de lavarlo, pueden proliferar microorganismos en la capa de agua. Por ello es importante secar el equipo cuanto antes, y si es posible, dejar que se seque naturalmente al aire.

Deben proveerse puntos apropiados de desagüe para el equipo que no pueda desmontarse, así como bastidores para secar las piezas pequeñas de los equipos que se desmontan para su limpieza, todo equipo que inevitablemente quede mojado durante un período en el que puedan desarrollarse un número importante de microorganismos, deberá desinfectarse antes de volverse a usar. (20)

1.1.2.3 El personal de limpieza

Es recomendable nombrar a personas, de preferencia empleados permanentes del establecimiento, cuyas funciones en lo posible sean independientes de las de producción, para que se encarguen de ejecutar los procedimientos de limpieza y desinfección.

Uno de los errores que con mayor frecuencia se observa en las operaciones de limpieza y desinfección de equipo y utensilios, es que este proceso se considera como un trabajo adicional, y generalmente éste trabajo se delega en la o las personas de más bajo nivel en la fábrica, pero debe designarse como responsables a quienes tengan autoridad moral y hayan

sido previamente capacitados para realizar el proceso de limpieza. Todo el personal que ejecute los trabajos de saneamiento y limpieza debe estar suficientemente entrenado. (20)

1.1.2.3.1 Desventajas de la ejecución de limpieza por el personal.

- No es fácilmente medible y reproducible.
- Alteración de la ejecución cuando son observados,
- Si se realiza al final de la jornada, el operador puede tender a desordenar la limpieza
- Si hay más de un operador en el área de trabajo, normalmente el personal empieza a platicar lo que ocasionalmente implica que mantienen contacto visual lo que origina distracción a las maniobras detalladas del. (24)

1.1.2.3.2 Recomendaciones para el personal

- No se recomienda el barrido en seco ni la aspiración de sólidos con aire comprimido, ya que implican la exposición a polvos transportados por el aire.
- El fregado en húmedo y la aspiración reducen las exposiciones de los trabajadores a los polvos durante la limpieza. (30)

1.1.2.4 Factores relacionados con los agentes de limpieza

Las soluciones limpiadoras generalmente contienen agentes alcalinos o ácidos, con o sin detergentes, por ejemplo, agentes tensoactivos no iónicos. Éstas deben ser compatibles con

la superficie que va a ser limpiada, tener buena capacidad de humectación y emulsificación y ser capaces de remover el tipo de sucio presente sin dejar ningún tipo de residuo.

Para cada área se debe establecer la frecuencia de limpieza requerida de acuerdo al volumen de trabajo, personal y material que se utiliza. También se debe establecer el momento más apropiado para realizar el proceso, y seguir un procedimiento cuya eficacia haya sido determinada previamente. (22)

Los detergentes deben facilitar el proceso de limpieza y deben ser fácilmente removibles. Deben evitarse en lo posible, los detergentes que tienen residuos persistentes, tales como detergentes catiónicos que se adhieren fuertemente al vidrio y son difíciles de remover. (33)

Se deben definir los límites de aceptación para los residuos de detergente después de la limpieza. Cuando se validan los procedimientos de limpieza, también debe tenerse en cuenta la posibilidad de descomposición de los detergentes, los detergentes deben ser liberados por control de calidad de acuerdo a especificaciones preestablecidas. (33)

No es raro el uso del agua como agente de limpieza, o al menos como disolvente en la mayoría en los procesos de limpieza, el agua, se usa solo, tiene muchas ventajas, tales como su bajo costo, no toxicidad frente a los operadores y el medio ambiente, o incluso su falta de residuo tras el enjuague. Sin embargo, con el fin de optimizar y mejorar los aditivos de limpieza, como detergentes se ha añadido al agua para facilitar la eliminación de la suciedad. Estos detergentes se agregan al agua y se utiliza por sus propiedades o sus poderes. (17)

- Mojar: disminuir la tensión superficial, el efecto de la penetración.
- Emulsionante: para emulsionar las grasas.
- Dispersión y secuestro: la suspensión de los sólidos (polvo, fibras, potasio).

1.1.2.4.1 Desventajas del uso de detergentes

El uso de detergentes en la industria farmacéutica es muy importante, sin embargo existen algunas desventajas.

- Nuevos productos químicos
- Elevada contaminación por residuos
- Sobrecarga en el proceso.
- Fuente de toxicidad, tanto para operadores como para el medio ambiente.

1.1.2.4.2 Clasificación de los detergentes

1.1.2.4.2.1 Detergentes alcalinos

Estos son los más comúnmente utilizados en la industria. 80% de la limpieza se llevan a cabo con estos detergentes, actúan por solubilización y el desglose de la suciedad. El ambiente alcalino permite formación de aniones a partir de grasa de residuos.

El uso de este tipo de detergente permite una limpieza rápida acción combinada con un desinfectante, su acción puede ser mejorada mediante la adición de otros surfactantes como agentes secuestrantes o inhibidores de corrosión, como silicatos. (11)

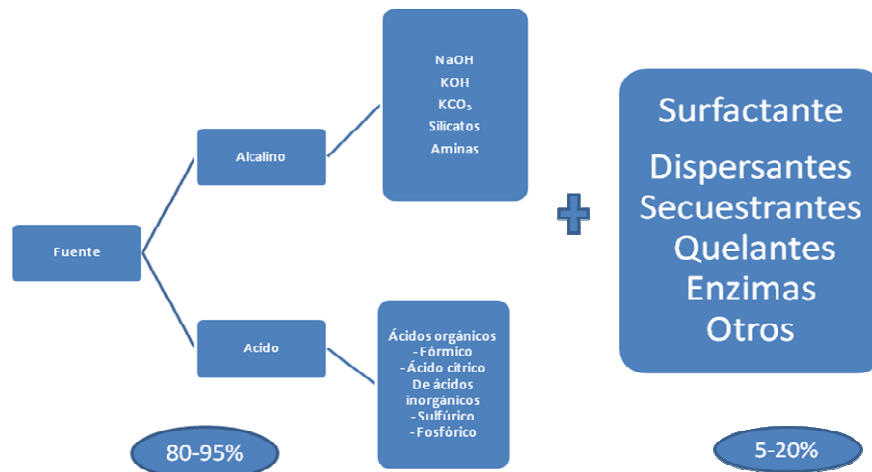
1.1.2.4.2 Detergentes ácidos

Estos detergentes causando la disolución de los yacimientos minerales y se utilizan para limpiar principalmente de acero inoxidable, a medida que continua reforma de la película pasiva que confiere al acero su resistencia a la corrosión su uso está prácticamente limitado al acero inoxidable y habrá que tomar precauciones sobre las concentraciones y temperaturas utilizadas.

La fuente de "acidez" puede provenir de un ácido orgánico (ácido cítrico, fórmico) o inorgánicos (sulfúrico, fosfórico, nítrico Sin embargo, la formulación de un ácido inorgánico muestra una mejor potencia en comparación con las formulaciones a base proteolítica de un ácido orgánico [18]. Se utilizan para eliminar mineral residual o después de un paso de lavado por detergente alcalino para la neutralización. (11)

1.1.2.4.3 Composición de los detergentes

Un detergente debe estar cualificado para obtener una limpieza eficaz. La composición química influirá directamente en la elección del detergente. (4)



FUENTE: KLUGER, D. et al, 1981. Hygiène en industrie alimentaire, Henkel France SA. pp. 116.

FIGURA No. 1 COMPOSICION DE LOS DETERGENTES

1.1.2.4.4 Características de un buen detergente

- Mantener la integridad de la superficie
- Toxicidad: un detergente debe ser el menos tóxico posible para el personal sino también más ecológica posible.
- Eficacia del detergente se debe evitar para aumentar las medidas máximas limpieza.
- Humectación
- Emulsión
- Redeposición
- Ser estable a altas temperaturas.

- Fácil eliminación
- Detectables: un buen detergente debe ser dosificado a bajas concentraciones. Este parámetro es necesario en el caso de validación de la limpieza. La elección del detergente es crítica y determina el resultado después del proceso de limpieza. Es importante determinar la naturaleza del residuo, sino también para limpiar adaptar el tipo de limpieza. (8)

1.1.2.5 Factores relacionados a los métodos de limpieza

1.1.2.5.1 Métodos de limpieza

Hay tres tipos principales de limpieza se utilizan en la industria farmacéutica. Estos métodos de limpieza tienen ventajas y desventajas. Hay una fuerte tendencia a minimizar la intervención humana en la limpieza a minimizar el contacto con productos peligrosos por completo y peligroso, sino también a superar la falta de reproducibilidad de limpieza manual.

1.1.2.5.1.1 Limpieza Manual

Es la limpieza que realizan los operarios en la cual se emplea un esfuerzo físico, utilizando cepillos, trapos y esponjas (acción mecánica). El personal debe tener la capacitación adecuada para realizar este tipo de procedimientos y de igual manera se debe brindar una supervisión al proceso manual de limpieza; este tipo de limpieza es considerada como la de mayor riesgo debido a que los equipos o partes de los equipos entran en contacto directo con

el operario, a demás que requieren el desarme total de la maquina lo que conlleva un mayor tiempo muerto(desarmado, lavado y ensamblado) de la maquina, lo que se ve reflejado en costos de producción. (6)

El operador puede necesitar utilizar herramientas como:

- Un compresor de agua
- La limpieza de cabezas giratorias
- Mecánica o manual de los cepillos
- Dispositivos de sonicación (ultrasonidos)

La principal ventaja de este tipo de limpieza se dirige a las áreas críticas de los materiales difícilmente alcanzables con otros tipos de limpieza. El principal inconveniente es la falta de reproducibilidad del método.

1.1.2.5.1.2 Limpieza Semiautomático

Este tipo de limpieza puede ser descrita como la secuencia de las operaciones manuales y automáticas. El personal es muy pequeño, pero esencial para el éxito del procedimiento de limpieza. El operador participa, por ejemplo, en la activación del sistema en las diferentes etapas de la limpieza in situ o en la preparación de soluciones de detergente a la concentración correcta. (11)

1.1.2.5.1.3 Limpieza Automática

Este tipo de limpieza no requiere intervención humana. Está totalmente automatizada. Muy a menudo este tipo de limpieza está relacionada a la limpieza in situ (CIP) o CIP (Clean In Lugar). (11)

Este método no requiere previo desmontaje de los equipos. Se lleva a cabo ya sea por aspersión o por el movimiento de fluidos o disolventes. La secuencia de operaciones se lleva a cabo bajo condiciones predeterminadas. Los líquidos desde una estación limpieza son impulsados por un PLC. Esto asegura reproducibilidad de la limpieza. El desarrollo y diseño de un PIC son particularmente aptos para forma líquida o semilíquida. Este tipo de instalaciones de limpieza, sin embargo, requiere pesadas y costosas y no es necesariamente adecuadas para las industrias o talleres, multi-producto. (11)

TABLA No 1. COMPARACIÓN LIMPIEZA MANUAL Y AUTOMÁTICA

PARAMETROS	LIMPIEZA MANUAL	LIMPIEZA AUTOMÁTICA
Tiempo	Bajo independientemente del tipo de limpieza de las superficie	Tiempo de latencia varía entre las diferentes etapas del lavado
Fuerza o Acción Mecánica	Fuerza relativamente alta Muy difícil de cuantificar No uniforme	Fuerza relativamente baja Difícil de cuantificar Mas uniforme
concentración	Baja concentración Personal Bajo nivel de detergentes tóxicos	Concentración y composición química poco agresiva Detergentes débilmente ácidos o alcalinos
Temperatura	Por lo general bajos Variación por condiciones ambientales	Temperaturas altas Mejores controles y regulaciones

FUENTE: LEBLANC, DA. 1998 Establishing Scientifically Justified Acceptance Criteria for Cleaning Validation of Finished drug Products. pp. 10-22, 136-48.

1.1.2.6 Factores relacionados a los parámetros de control

Los parámetros del método o procedimiento para la limpieza son también factores influencia significativa en la velocidad de limpieza así como su duración, cuatro parámetros deben tenerse en cuenta durante la ejecución de un procedimiento de limpieza. Estos parámetros son posteriores a la naturaleza de la mancha y la naturaleza y el estatuto de material en el que se adhiere la mancha. De hecho, una vez que la mancha y material se ha identificado, y se ha seleccionado el detergente adecuado, la variación de estos parámetros podrán prever una no-reproducibilidad de la limpieza. Estos parámetros son:

1.1.2.6.1 Tiempo

El tiempo durante el cual se realiza la limpieza. Las reacciones químicas que conducen limpieza nunca es instantáneo. Recordemos que la cantidad de suciedad o residuos tras la limpieza es una función del tiempo.

1.1.2.6.2 Temperatura

El aumento de la temperatura multiplica la acción del detergente : (11)

- Disminuye la tensión superficial del agua,
- Acelera las reacciones químicas,
- Facilita la saponificación de las grasas y su hidrólisis,

- Produce agitación térmica por movimientos de convección y ebullición, y
- Facilita la desinfección.

Sin embargo, la temperatura está limitada por:

- El punto de ebullición del agua,
- El coste de energía calorífica,
- La resistencia térmica de ciertos materiales,
- La cocción de la suciedad (coagulación de proteínas, caramelización de hidratos de carbono), y
- El método de aplicación.

1.1.2.6.4 Acción mecánica

Esta acción puede aumentar y facilitar el contacto entre la suciedad y la solución del detergente. Esta acción mecánica puede ser causada por una mayor turbulencia en las tuberías, la agitación de las partes la limpieza, la presión (de acción manual, lavadora a presión). En general, la acción mecánica tiende a aumentar la velocidad de flujo, reduciendo el espesor de la capa límite y la mejora de la transferencia de detergente la mancha, pero también tiende a aumentar el esfuerzo cortante ejercida por la solución sobre la mancha.

Permite la renovación de la solución detergente, el arranque de la suciedad muy adherida y evita su redeposición. La acción mecánica puede realizarse por:

- Agitación de la solución,
- Velocidad de circulación (en circuitos cerrados o CIP),
- Presión de proyección,
- Frotamiento manual. (28)

1.1.2.6.5 Acción físico-químicos (concentración).

Todo detergente tiene una concentración óptima para su uso, determinada en los ensayos por el proveedor. Una falsa creencia sería que el detergente que está más concentrado, es más eficaz, de hecho encima de una cierta concentración, se dificulta el lavado, y se pueden producir residuos tóxicos tanto como para el operador y para el ambiente. En general, los detergentes se utilizan en una concentración de 2 a 5%.

1.1.2.6.6 Factores relacionados a la calidad del agua

La calidad del agua tiene una gran influencia sobre el resultado del proceso de limpieza

1.1.2.6.7 Composición del agua

1.1.2.6.7.1 Agua dura y agua blanda

Cuando el agua contiene grandes cantidades de ciertas sales de calcio y magnesio (bicarbonatos), se dice que el agua es "dura". A temperaturas elevadas, estas sales no son

solubles en agua y tienden a formar una capa dura sobre las superficies tratadas con ese agua. Esto provoca decoloración y daños sobre los equipos de lavado. Por esa razón, estos minerales deben ser extraídos o modificados cuando permanecen en solución y eliminados en el agua. Para ello, se añaden aditivos en el producto de limpieza. Otro método, incluso mejor, es extraer estos minerales del agua antes de su uso. Este procedimiento se conoce como descalcificación del agua: un proceso donde las sales de calcio y magnesio insolubles son reemplazadas por una sal de sodio soluble. La sal de sodio permanece en la solución de agua, pero sin causar depósitos. (21)

1.1.2.6.7.2 Cloruros

El agua de las tuberías puede contener cloruros, o también pueden provenir de la reacción del agua con la suciedad durante la fase de limpieza. Es esencial que cualquier cloruro sea extraído durante la última fase del proceso de limpieza. (21)

1.1.2.6.7.3 Silicatos

En zonas donde el agua del grifo proviene de zonas arenosas, el agua contiene silicatos: se trata de minerales con sílice en su composición (el principal componente de la arena). Los silicatos son sales que tienden a depositarse sobre los instrumentos causando opacidad (al principio), o capas azul oscuro (cuando esta capa crece en espesor). Mediante un adecuado tratamiento del agua (agua desionizada), donde la mayor parte de los minerales son extraídos, incluidos los silicatos, puede solucionarse este problema. De igual forma, los productos de limpieza pueden contener agentes químicos que ayudan a mantener los silicatos en solución y por tanto, prevenir la formación de sedimentos de sales de silicatos. (21)

1.1.2.6.8 Métodos para mejorar la calidad del agua

1.1.2.6.8.1 Filtrado



FUENTE: www.salud.gob.mx/unidades/cdi/documentos/capitulo8.html

FIGURA No.2 FILTRO DE AGUA

Con la intención de extraer la mayor cantidad de partículas de polvo y suciedad que flotan sobre el agua, ésta es pasada a través de un tamiz o elemento filtrante que recoge todas las pequeñas partículas. A pesar de todo, el tamaño de la malla del filtro permite que pequeñas partículas puedan pasar a través del mismo. Por tanto, el filtrado no es suficiente para purificar el agua completamente, pero con frecuencia, es necesario como primer paso, ya que estas partículas pueden interferir con otros métodos de purificación ó atascarlos rápidamente. Por esta razón, normalmente se instala un sistema de prefiltros. (21)

1.1.2.6.8.2 Destilación:

La destilación supone la ebullición del agua para producir vapor. El vapor de agua contacta con una superficie fría, con lo que se condensa de nuevo en un líquido que es recogido. Como los solutos no son normalmente vaporizados, permanecen en la solución que está en

ebullición. Sin embargo, la destilación no purifica completamente el agua, ya que contaminantes con puntos de ebullición similares puedan quedar contenidos en las gotitas del líquido vaporizado. A pesar de ello, se puede obtener un 99.9% de agua pura por destilación. Por tanto, la destilación genera un agua de alta calidad; sin embargo, se requiere una gran cantidad de energía para este proceso. En situaciones donde se necesita gran cantidad de agua de alta calidad, (como por ejemplo en los procesos de lavado y esterilización), se utilizan otros métodos, como la descalcificación del agua, la desionización y la osmosis inversa. (21)

1.1.2.6.8.3 Desionización en dos pasos mediante intercambio iónico

En este proceso, todos los iones presentes en el agua son extraídos mediante un proceso en dos pasos. En la primera fase, los iones metálicos (cationes cargados positivamente) son intercambiados por iones H^+ . En una segunda fase, los ácidos y sales remanentes (aniones cargados negativamente), son intercambiados con iones OH^- . El enlace entre H^+ and OH^- forma H_2O : agua. De esta forma, todos los minerales son extraídos. (21)

En muchos laboratorios, este método de purificación ha reemplazado a la destilación, ya que proporciona un mayor volumen de agua muy pura. Así mismo, el agua del aclarado final de los procesos de limpieza normalmente se trata de esta manera. El agua purificada conseguida a través de este método recibe el nombre de agua desionizada o desmineralizada. (21)

Debido a su debilidad de enlace con las resinas, los silicatos causan una capa opaca o azulada sobre los instrumentos de acero inoxidable, y pueden pasar a través de los intercambiadores iónicos, especialmente si las resinas están casi saturadas. Como los

silicatos no incrementan la conductividad del agua, la presencia de los mismos puede ser pasada por alto fácilmente. (21)

1.1.2.6.8.4 Bidestilación

Proceso de desmineralización ya sea doble destilación, doble desmineralización o doble paso de osmosis inversa, generalmente se le llama así también al agua químicamente pura, aunque también se le llama a esta tridestilada, que solo es agua que se ha procesado tres veces por desmineralización por intercambio iónico, electrodesionización, destilación por temperatura, o algún proceso que la lleve a químicamente pura, generalmente en este tipo de agua es más importante los pirógenos que la calidad que se da por sentada. (2)

1.2 VALIDACIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS DE LIMPIEZA

1.2.1 INTRODUCCIÓN

La validación de limpieza constituye un elemento de suma importancia en la producción de medicamentos, siendo parte esencial de la garantía y calidad de manufactura del producto farmacéutico.(10)(19)

La validación de la limpieza comprende la identificación y caracterización de los residuos (principio activo, excipientes, productos de degradación, preservantes, agentes de limpieza, microorganismos, etc.), selección de los criterios para el cálculo del límite aceptable de

residuo, selección y validación del método de muestreo, selección y validación del método analítico para la determinación de los residuos, selección y validación del procedimiento de limpieza, elaboración del informe final y de las instrucciones operacionales.(1)(27)

La clave para una validación de limpieza efectiva es determinar cuán limpio es suficientemente limpio. (27) Esto está usualmente determinado por el establecimiento del límite de residuo para un ingrediente activo específico.(18) Por eso, antes de comenzar un estudio factible de validación de limpieza hay que seleccionar un analito y un límite aceptable de residuo para ese analito. Este aspecto constituye uno de los más importantes y difíciles de resolver dentro del programa de validación de limpieza. (10)(18)

Desdichadamente no existe una guía clara para el límite aceptable de residuo en la manufactura de un producto, de ahí la importancia que tiene la recopilación y el análisis de los criterios utilizados por la literatura para determinar este. (34)

1.2.2 POLÍTICA PARA LA LIMPIEZA DE VALIDACIÓN

Hay tres enfoques principales para la validación: (11)

1.2.2.1 Validación prospectiva

Esta validación es el enfoque defendido en los textos. Se realiza en un proceso fabricación de principio activo o de drogas antes de su comercialización.

1.2.2.2 Validación de la competencia.

Esta validación se realiza:

- Cuando todos los datos y parámetros de la producción no está disponible debido a que un número limitado de lotes se produce.
- Cuando los lotes de los principios activos o drogas rara vez se producen, o cuando el ingrediente activo es producido a partir de un proceso validado pero modificado.

1.2.2.3 Validación retrospectiva

Esta validación se puede abordar cuando los procesos se han utilizado sin modificaciones significativas en comparación con la calidad del ingrediente activo. Esta validación se puede encontrar en la llamado "la validación de la historia." la serie o lotes seleccionados para la validación retrospectiva deben ser representativos de todos los lotes fabricados durante el periodo de revisión y debe ser lo suficientemente numerosos para mostrar la consistencia del proceso y reproducibilidad. (11)

1.2.3 PRERREQUISITOS

1.2.3.1 Calificación de los Equipos.

Todo el equipo debe estar calificado antes de la validación de limpieza. Esta calificación es un paso de bloqueo en la validación de los procedimientos de limpieza. Dentro de esta calificación tenemos la instalación, operación y el rendimiento debe ser calificado. (22)

Estas calificaciones son garantía de calidad y seguridad, uno de los problemas frecuentes de los sitios es la falta de cualificación de las instalaciones, con la necesidad de validar la limpieza.

La calificación de las instalaciones requieren un examen detallado de las diversas partes del equipo, lo que confirma que la instalación del equipo cumple con las especificaciones y los planes establecidos por el usuario, de acuerdo con las instrucciones del proveedor, es fundamental. (22)

1.2.3.2 Métodos de análisis

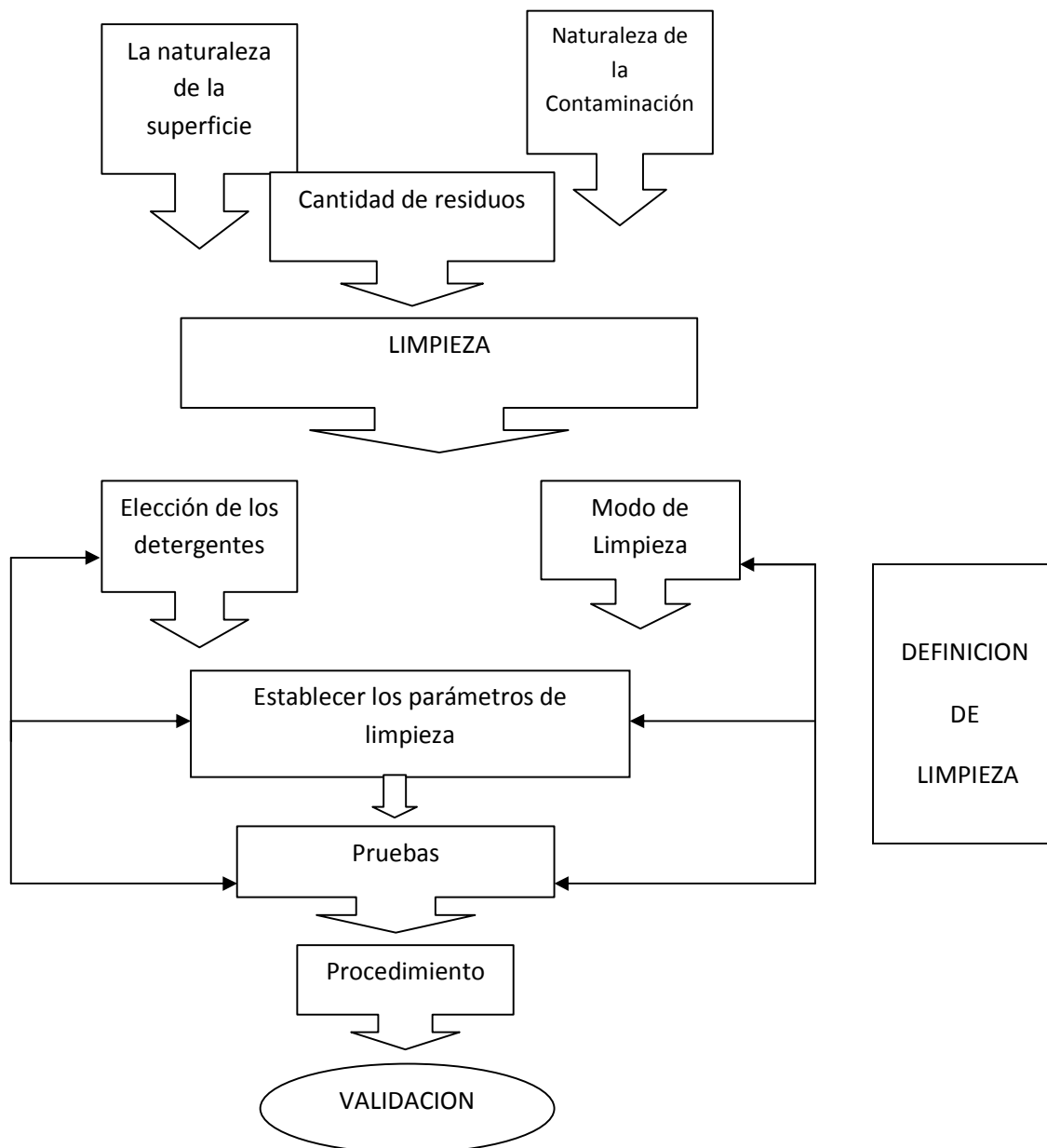
El proceso de validación tiene por objeto garantizar los resultados analíticos confiables y determina que el proceso de limpieza se cumple óptimamente para que el equipo esté perfectamente limpio, y por lo tanto se necesita una dosis o varios componentes con el fin de demostrar la eficacia de la limpieza.

Los métodos de análisis no se han desarrollado con el objetivo de validar la limpieza por lo que al momento de escoger la molécula adecuada a analizar es fundamental y se conecta directamente al estudio estratégico de validación de la limpieza.

El desarrollo de tales procedimientos analíticos y de validación son a menudo largos y complejos. Así que a la hora de elegir el producto de análisis, debe trabajar en estrecha colaboración con el laboratorio control de calidad, responsables de los estudios analíticos,

para tratar de encontrar un procedimiento analítico o utilizar el ya existente y reducir al mínimo la pérdida de tiempo.

1.2.3.3 Procedimiento de limpieza



FUENTE: web.ucv.ve: LIMPIEZA, DESINFECCIÓN, ESTERILIZACIÓN Y ANTISEPSIA

FIGURA No. 3 ESQUEMA EN SINTESIS DEL PROCEDIMIENTO DE LIMPIEZA

El procedimiento de limpieza es sin duda el punto clave de validación. En este procedimiento está basada la validación. Una revisión cuidadosa de este procedimiento se debe realizar antes de comenzar cualquier validación.

La mayoría de las veces, en la validación de la limpieza se debe aplicar procedimientos ya existentes, y que el propósito de la validación es demostrar y probar que la limpieza es adecuada y efectiva.

Sin embargo, estos procesos deben complementarse y aclararse. Muchas veces la limpieza, la temperatura y las cantidades de solventes utilizados no se especifican. Un control de los operadores revela diferencias reales en la aplicación si esos procedimientos no son exhaustivos.

El objetivo final de estos procedimientos es garantizar la reproducibilidad independientemente de la persona que realiza la limpieza, la revisión de estos procedimientos es garantizar que los operadores tengan conocimiento de los procedimientos apropiados de aplicación. Esto es especialmente cierto si el control de la limpieza se realizó mediante la inspección visual, por lo tanto el personal debe ser entrenado.

Se debe verificar que:

- Los procedimientos son consistentes.
- Los agentes de limpieza y materiales utilizados están calificados.
- Los operadores están capacitados.
- Las utilidades y el equipo está calificado. (22)

1.2.4 PROTOCOLOS E INFORMES DE VALIDACIÓN DE LIMPIEZA

1.2.4.1 Protocolos de validación de limpieza

La validación de limpieza debe ser descrita en protocolos de validación, los cuales deben ser formalmente aprobados.

El protocolo de validación de limpieza debe incluir:

- Objetivo
- Alcance
- Motivo de la validación
- Responsabilidades
- Parámetros de validación
- Métodos de limpieza
- Proceso de validación
- Métodos de análisis
- Límites de aceptación
- Acciones para valores fuera de límites
- Resultados
- Historia de cambios

1.2.4.1.1 Objetivo

¿Qué proceso de limpieza deberá ser validado (indicando el producto que es eliminado y el equipo del que se va a quitar)? Si este estudio se va a emplear para demostrar la aceptabilidad del procedimiento de limpieza para un grupo de productos de lo racional para hacerlo también deberá detallar aquí. El procedimiento de limpieza que deberá ser validado es decir, deben ser identificados productos de limpieza y parámetros del equipo. (5)

1.2.4.1.2 Alcance

Aquí se describe los aspectos generales de la validación de limpieza, excluyendo las limpiezas especializadas o inactivaciones que puedan ser requeridas, ej. para eliminación de contaminantes virales o micoplasma en laboratorios de fabricación de biológicos, normalmente, sería aplicable la validación de limpieza para las limpiezas críticas, tales como la limpieza entre la fabricación de un producto y otro. (33)

1.2.4.1.3 Motivo de la validación

1.2.4.1.4 Responsabilidades

1.2.4.1.4.1 Analista de validación: Es responsable de efectuar la limpieza y acondicionamiento de los equipos especificados.

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

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

1.2.4.1.4.4 Garantía de Calidad: Es responsable de recopilar y organizar toda documentación relacionada con la presente validación, confeccionar junto con el equipo de validación los documentos correspondientes, efectuar el seguimiento de la ejecución del Plan de Testeos y su posterior evaluación.

1.2.4.1.4.5 Equipo de validación de limpieza: Es responsable de evaluar la necesidad de una revalidación o no, de acuerdo a los cambios informados por cada uno de los sectores durante o post validación. (25)

1.2.4.1.5 Parámetros de validación

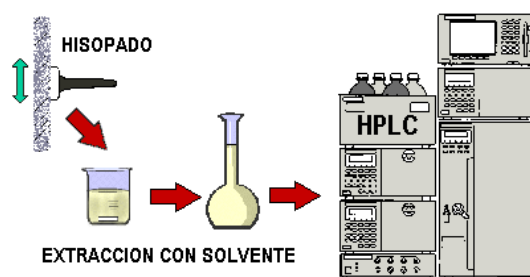
Se tomara en cuenta los parámetros a evaluarse

- Residuos de principio activo
- Residuos de detergente

1.2.4.1.6 Método de limpieza

Se efectuará el método de limpieza establecido en la empresa, se seguirá tal cual para establecer la veracidad del mismo.

1.2.4.1.7 Proceso de validación



FUENTE: VALIDACIÓN DE LIMPIEZA DE EQUIPOS DE PRODUCCIÓN EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA DE LA WEB JENCK.COM
FIGURA No. 4 RESUMEN PROCESO DE VALIDACION

1.2.4.1.7.1 Inspección visual de la máquina.

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

El examen visual de la superficie es un método con una larga trayectoria de resultados satisfactorios. (18) Este método permite simplificar muchos pasos del proceso de validación si es sustentado sobre criterios estrictos, ya que no es necesaria una cuantificación adicional

de los límites residuales. (1)(18) El objetivo de la limpieza visual es significativo, si una superficie está visualmente sucia, entonces los procedimientos de limpieza no son aceptables o están fuera de control. (18)

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

Las condiciones de la inspección necesitan ser bien determinadas (iluminación, ángulo, distancia de observación, etc.) y se requieren inspectores entrenados que puedan distinguir entre 1 y 4 mg/cm² de residuo sobre una superficie de acero inoxidable. (3)

Es importante también que la superficie a inspeccionar esté visible, no sea porosa y preferiblemente sea de un color contrastante al del residuo que está siendo inspeccionado. Aunque este enfoque del límite aceptable de residuo puede usarse en cualquiera de las etapas del proceso productivo la mejor candidata es el envase, ya que el riesgo de transferir residuo se incrementa cuando el producto está en su forma terminada. (18)

La detección visual sobre la superficie de contacto del equipo como control de limpieza es más segura en productos orales y no estériles, por ejemplo, en tabletas. Los casos de inyectables o productos tóxicos como citostáticos requieren un nivel adicional de prueba. (3)

1.2.4.1.7.2 Muestreo

Los dos métodos de muestreo empleados generalmente son hisopo y / o enjuague, la selección de cualquiera de estas técnicas deben ser coherentes con criterio científico y debe apoyar el objetivo del estudio, que consiste en demostrar que la cantidad de material residual en el equipo ha sido reducido a niveles aceptables. (5) Cada método se describe brevemente a continuación:

1.2.4.1.7.2.1 Swab

Este método de muestreo es el más comúnmente usado e implica la utilización de un material inerte (por ejemplo, algodón hidrófilo) en el extremo de un asa (se refiere a un "hisopo") que se frota metódicamente en la superficie.

Es importante el tipo de material de muestreo utilizado y su posible impacto en los resultados de los análisis, ya que el material de muestreo utilizado puede interferir con el análisis. (Por ejemplo, se ha encontrado que el adhesivo utilizado en los hisopos interfiere con el análisis de las muestras.)

Los factores que deben ser considerados incluyen: el proveedor del hisopo, el área hisopada, número de hisopos utilizados, si éstos son hisopos húmedos o secos, manipulación de los hisopos y las técnicas de hisopado.

Para determinar la ubicación de los puntos de muestreos se debe considerar la composición de los equipos (por ejemplo vidrio o acero) y su ubicación (por ejemplo, aspas, paredes de estanques o accesorios (fittings)). Se deben considerar las ubicaciones “peor caso”. El protocolo debe identificar la ubicación de los puntos de muestreo.

Deben identificarse las zonas críticas, es decir, las más difíciles de limpiar, especialmente en los grandes sistemas que emplean sistemas de limpieza en sitio (Clean in place) semiautomáticos o completamente automáticos.

El medio de muestreo y el solvente utilizado deben ser adecuados para su propósito, debe existir evidencia que las muestras son recuperadas con exactitud. Por ejemplo, una recuperación de más del 70% es considerada buena, mayor al 50% es razonable y menor al 50% no es aceptable. (33)

1.2.4.1.7.2.2 Muestreo por enjuague (método indirecto)

Este método permite la toma de muestras de una gran superficie, de zonas que son inaccesibles o que no pueden ser desmontadas rutinariamente y proporciona una visión general. Las muestras de enjuague pueden entregar evidencia suficiente de una limpieza adecuada cuando la accesibilidad a las piezas de los equipos impide el muestreo directo de la superficie, y puede ser útil para verificar los residuos de los agentes de limpieza, por ejemplo, detergentes, las muestras de enjuague deben ser utilizadas en combinación con otros métodos de muestreo tales como el muestreo directo de superficie. (33)

1.2.4.1.8 Métodos de análisis

1.2.4.1.8.1 Principio activo

1.2.4.1.8.1.1 Bencilpenicilina sódica 5'000.000 UI

Polvo para solución inyectable

Composición:

Cada frasco (vial) contiene:

Bencilpenicilina sódica estéril equivalente a 5'000.000 UI de Bencilpenicilina.

Vía de administración: Intramuscular o Intravenosa

Disolver con 10 mL de Agua Bidestilada estéril

- **Contraindicaciones:** No debe administrarse en caso de hipersensibilidad a las Penicilinas y/o Cefalosporinas.
- **Advertencias:** Producto de uso delicado. Adminístrese por prescripción y bajo vigilancia médica. La administración IV repetida puede producir flebitis y la administración IM dolor local. Su administración en el embarazo se encuentra supeditada al análisis riesgo/beneficio del facultativo.

1.2.4.1.8.2 Propiedades del principio activo

Vía de administración: Intramuscular e Intravenosa

Indicaciones: La Bencilpenicilina Sódica está indicada para infecciones producidas por microorganismos penicilino sensibles, deben excluirse las cepas productoras de penicilinas, como ocurre con algunas variedades de estafilococos y ciertos gram negativos. Es de especial utilidad en aquellas infecciones que requieren de altas concentraciones plasmáticas de Bencilpenicilina para su tratamiento, particularmente está indicada en neumonía, empiema, bacteremia, infecciones por clostridium, erisipela, faringoamigdalitis, gonorrea, sífilis.

1.2.4.1.8.3 Contraindicaciones:

En pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la penicilina y/o cefalosporinas

1.2.4.1.8.4 Reacciones adversas:

En aquellos pacientes hipersensibles a la penicilina pueden presentarse reacciones alérgicas que suelen evidenciarse como urticaria, alza térmica, edema, artralgias e incluso reacciones anafilácticas severas. Al igual que con otros antibióticos pueden presentarse superinfecciones causadas por gérmenes no sensibles al fármaco.

1.2.4.1.8.5 Precauciones:

Investigar por posibles antecedentes de hipersensibilidad a antibióticos betalactámicos. La administración IV repetida puede producir flebitis y la administración IM dolor local. Su

administración en el embarazo se encuentra supeditada al análisis riesgo/beneficio del facultativo.

1.2.4.1.8.6 Dosificación y administración:

En el adulto, la dosis es de 3 a 6 millones de UI por día IM o IV.

En los recién nacidos y niños: 50.000 a 100.000 UI/kg/día IM o IV.

Lactantes: 75.000 a 200.000 UI/kg/día, por vía IV en perfusión.

Cuando se usan dosis fuertes se deben aplicar en perfusión y no debe sobrepasarse en el adulto de 50 millones de UI por día y en el niño y en el recién nacido de 20 millones de UI por día. La dosis diaria se administra habitualmente en 3 dosis cada 8 horas. (15)

1.2.4.1.8.7 Análisis HPLC

La selección del método de análisis depende de factores como costos, facilidad de implementación, experiencia previa obtenida y de la existencia de una técnica a seguir.

HPLC: utilizada como metodología de elección para la cuantificación de droga residual, tiene como sus principales ventajas que es un método de análisis cuantitativo, elevada especificidad y sensibilidad.

El proceso de separación cromatográfica puede definirse como la transferencia de masas entre una fase estacionaria y una móvil. La mezcla que contiene los compuestos a separar es

disuelta e inyectada en una columna rellena de fase estacionaria a través de la cual es forzada a pasar por una fase móvil impulsada por la bomba de alta presión. Dentro de la columna la mezcla se separa en sus componentes en función de su interacción entre las dos fases. Esta separación puede ser modificada eligiendo adecuadamente tanto la fase móvil como la estacionaria, el flujo de la fase móvil o la temperatura de la separación. De esta forma la técnica de HPLC adquiere un alto grado de versatilidad difícil de encontrar en otras técnicas, siendo capaz de separar los componentes de una gran variedad de mezclas. (26)

En la HPLC isocrática el compuesto pasa por la columna cromatográfica a través de la fase estacionaria (normalmente, un cilindro con pequeñas partículas redondeadas con ciertas características químicas en su superficie) mediante el bombeo de líquido (fase móvil) a alta presión a través de la columna. La muestra a analizar es introducida en pequeñas cantidades y sus componentes se retrasan diferencialmente dependiendo de las interacciones químicas o físicas con la fase estacionaria a medida que adelantan por la columna. (26)

El grado de retención de los componentes de la muestra depende de la naturaleza del compuesto, de la composición de la fase estacionaria y de la fase móvil. El tiempo que tarda un compuesto a ser eluído de la columna se denomina tiempo de retención y se considera una propiedad identificativa característica de un compuesto en una determinada fase móvil y estacionaria.

La utilización de presión en este tipo de cromatografías incrementa la velocidad lineal de los compuestos dentro la columna y reduce así su difusión dentro de la columna mejorando la resolución de la cromatografía. Los disolventes más utilizados son el agua, el metanol y el

acetonitrilo. El agua puede contener tampones, sales, o compuestos como el ácido trifluoroacético, que ayudan a la separación de los compuestos.(14)

Una mejora introducida a la técnica de HPLC descrita es la variación en la composición de la fase móvil durante el análisis, conocida como *elución en gradiente*. Un gradiente normal en una cromatografía de fase reversa puede empezar a un 5% de acetonitrilo y progresar de forma lineal hasta un 50% en 25 minutos. El gradiente utilizado varía en función de la hidrofobicidad del compuesto. El gradiente separa los componentes de la muestra como una función de la afinidad del compuesto por la fase móvil utilizada respecto a la afinidad por la fase estacionaria. En el ejemplo, utilizando un gradiente agua/acetonitrilo los compuestos más hidrofílicos eluirán a mayor concentración de agua, mientras que los compuestos más hidrofóbicos eluirán a concentraciones elevadas de acetonitrilo. A menudo, hace falta realizar una serie de pruebas previas con tal de optimizar el gradiente de forma que permita una buena separación de los compuestos. (26)

TLC: tiene la desventaja del tiempo de preparación y que el punto final no es cuantitativo para trazas de producto

Espectrofotometría: no es considerado cuantitativo para trazas

1.2.4.1.8.8 Detergente

Se puede elegir trabajar con la conductividad en el caso de no contar con equipos sofisticados, este método no es muy específico pero es muy rápido, da un resultado

inmediato y es muy económico es fundamental comprobar la linealidad del agente de limpieza al trabajar en un gráfico de conductividad en función de la concentración. (23)

1.2.4.1.9 Límites de aceptación

Los criterios de aceptación establecidos para los niveles de contaminantes en la muestra deben ser prácticos, factibles y comprobables. La justificación de los límites de residuos establecidos debe ser lógica, y basada en el conocimiento de los materiales involucrados.

Cada situación debe ser evaluada individualmente. La manera en que los límites son establecidos debe ser considerada cuidadosamente. Al establecer los límites residuales, puede ser inadecuado enfocarse sólo en el reactante principal, debido a que otras modificaciones químicas pueden ser más difíciles de remover.

No debe haber residuos de los productos anteriores, de la reacción entre productos y productos de degradación, o del propio proceso de limpieza (por ejemplo, detergentes o disolventes).

El enfoque de la determinación de límites puede:

- Ser específico por producto;
- Agrupar productos en familias y elegir el producto peor caso;
- Agrupar productos de acuerdo al riesgo, por ejemplo, productos muy solubles, productos con potencia similar, muy tóxicos, o productos difíciles de detectar;

- Utilizar diferentes factores de seguridad para diferentes formas de dosificación basado en respuesta fisiológica (este método es esencial para materiales de alta potencia).

Los límites pueden ser expresados como una concentración en el producto siguiente (ppm), límite por superficie de área (mg/cm²) o en el agua de enjuague como ppm, , el fundamento para seleccionar los límites de presencia de residuos de productos debe cumplir con los criterios definidos.

Los tres criterios más comúnmente utilizados son:

- Visualmente limpio. (No debe haber residuos visibles en el equipo después de la limpieza.) Se debe determinar la concentración a la cual la mayoría de los ingredientes activos son visibles, a través de estudios de adición (spiking). Este criterio no es adecuado para los productos de baja dosis y alta potencia.
- No más de 10 ppm de un producto aparecerá en otro producto (base para los metales pesados en las materias primas), y no más de 0,1% de la dosis terapéutica normal de un producto aparecerá en la máxima dosis diaria de un producto posterior.

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

El nivel aceptable residual (ARL) debe incluirse en los criterios de aceptación validación de la limpieza. El límite residual en la determinación de compuestos antibióticos requiere de

una evaluación especial, existen dos fórmulas que deben utilizarse para calcular el ARL según la disponibilidad de la ingesta diaria admisible (IDA).

El menor ARL calculado deberá aplicarse siempre, sin embargo, la máxima recomendada ARL que se aplica a ingredientes farmacéuticos activos es 0.1mg/25cm² (equivalente a 10 ppm diluir con 10 ml de disolvente), aunque el número real calculado es mayor. (3)

1.2.4.1.9.1 Basada en el cálculo de la Salud

Este cálculo determina el ARL de tal manera que no más de la ingesta diaria admisible (IDA) del producto que se limpia aparece en la dosis máxima diaria (MDD), de la siguiente producto fabricado.

IDA es la cantidad de medicamento en mg / día que una persona puede estar expuesta a un contaminante como en otro producto farmacéutico sin experimentar ningún efecto nocivo para la salud, incluidos los efectos farmacológicos atribuidos a la droga contaminantes, valores de IDA para determinados ingredientes activos están disponibles en la Seguridad Corporativa de Merck y el Departamento de Higiene Industrial. Cuando la IDA está disponible para el producto o el ingrediente activo sometidos a la limpieza, el ARL se puede calcular utilizando la fórmula siguiente para el producto A (que se limpia) si el producto siguiente en el calendario de producción es el producto B. (3)

Ecuación 1:

$$\text{ARL (mg / hisopo)} = \frac{\text{ADI} \times \text{SB Test} \times \text{Área} \times \text{Factor de Recuperación}}{\text{MDD} \times \text{SSA}}$$

Donde:

IDA: Ingesta diaria admisible en mg / día de producto A (que se limpia)

MDD: dosis máxima diaria por día en unidades de entrega del producto B se puede determinar multiplicando el número máximo de unidades de producto final B para ser consumidos por el importe de de activos en cada comprimido

SB: El tamaño del lote más pequeño del producto B expresados en unidades de dosis ya sea por lote del producto B en comprimidos o en peso unidades (mg kg, etc) según sea el caso. Unidades utilizadas deben corresponder a las unidades MDD por día.

SSA: Área de superficie para compartir equipo expresada en cm² (incluye sólo las superficies compartidas por tanto residuos del producto).

Test Área: (normalmente 25 cm²) o la superficie de los equipos que se extraigan en cm²

FR: la prueba de cultivo porcentaje de recuperación dividido por 100

Si no se encuentra los valores del IDA para la molécula escogida se procederá con la ecuación del límite recomendado para la obtención del límite aceptable de residuos. (3)

1.2.4.1.9.2 Cálculo de límite recomendado basado (10 ppm)

Para los productos fabricados en equipos multi-producto, una ARL puede calcularse de tal manera que no más de 10 ppm de cualquier producto debe aparecer en otro producto. Para las formas de dosificaciones sólidas muy potentes o formulaciones inyectables, los límites pueden necesitar ser fijado en 1 ppm o menos. La razón de la R-seleccionados valor (es decir, uso de 10 ppm o 1 ppm para el cálculo de abajo) debe ser documentado. Para esta guía, se asume que la contaminante es el resultado de los residuos de un producto de manera uniforme trasladarse a un producto posterior. (3)

La ecuación 2:

$$ARL = \frac{R \times \#de\ kgxlots\ de\ producto \times A\ de\ muestreo \times FR}{SSA}$$

Donde:

ARL = nivel aceptable de residuos, expresada en mg de producto A permitida por o una prueba de superficie del equipo zona (normalmente de 25 cm²)

R = 10 ppm o 1ppm, dependerá del límite recomendado

SSA = área de superficie problema del equipo expresada en cm²

A de muestreo = área frotada con el hisopo (normalmente 25 cm²)

FR = factor de recuperación obtenido en la prueba del hisopo

1.2.4.1.9.3 Limite aceptable para detergentes. (3)

Cuando se usa el agua de enjuague final se debe tomar en cuenta si es un disolvente, si se utiliza como agente de limpieza / producto de aclarado y no es un constituyente en el próximo producto a fabricar, el límite máximo residual de 10 ppm está recomendado. Para los productos tóxicos, un 1 ppm, un límite inferior se puede aplicar como un factor de seguridad adicional.

1.2.4.1.10 ACCIONES PARA VALORES FUERA DE LÍMITES

Muestras químicas fuera de especificaciones

Si los resultados se encuentran fuera de los límites predefinidos, se informará inmediatamente al departamento de producción y en coordinación con validación se tomarán las siguientes acciones:

- a) Revisar el correspondiente IT de limpieza y realizar modificaciones si es necesario
- b) Realizar tres muestreos y análisis.

Determinación de residuos de detergente fuera de especificaciones

- a) Revisar el correspondiente IT de limpieza y realizar modificaciones especialmente al número de enjuagues necesarios.
- b) Realizar tres muestreos y análisis.

1.2.4.1.11 Resultados

Se debe reportar los resultados en las Hojas de Reporte de Análisis de Validación de la Limpieza, elaborar un informe y posteriormente emitir el Certificado de Validación de limpieza del equipo, después de la limpieza no deben existir residuos visibles.

Las trazas de residuos de producto y agentes de limpieza deben cumplir con las especificaciones preestablecidas, el no cumplimiento de los límites establecidos, durante los testeos de validación, implica una re-evaluación con tres nuevos testeos consecutivos. (25)

1.2.4.1.12 Control de cambios

Se tomara como puntos de validación de limpieza sujetos a control por parte del procedimiento de control de cambios cuando exista variación en

- Procedimientos
- Métodos analíticos
- Equipamientos
- Detergente

1.2.4.1.13 Informes de validación de limpieza

Deben mantenerse los registros de limpieza relevantes (firmados por el operario, verificado por producción y revisado por garantía de calidad) y la fuente de los datos (resultados originales). Los resultados de la validación de limpieza deben ser presentados en informes de validación de limpieza, indicando el resultado y la conclusión. (33)

CAPITULO II

2 PARTE EXPERIMENTAL

- Diseño experimental
- Protocolo
- Técnicas para validación de limpieza

El presente capítulo tiene por objeto describir un programa experimental empleado como base de trabajo para ejecutar la validación del procedimiento de limpieza en la fabricación de Bencilpenicilina Sódica . Ciertas partes que conforman el protocolo expuesto a continuación están estructuradas como Instructivo de Trabajo (IT).

2.1 DISEÑO EXPERIMENTAL

2.1.1 CARACTERISTICAS DEL DISEÑO EXPERIMENTAL

- **LUGAR:** Industria farmacéutica Betapharma

- **CANTÓN:** Quito
- **PROVINCIA:** Pichincha

2.1.2 FACTORES DEL ESTUDIO

POBLACIÓN

Se tomará como población las muestras tomadas de la envasadora DOS MICRO, después del lavado de la misma

MUESTRA

Las muestras que se tomarán para el estudio, serán el hisopado de la superficie de los puntos críticos de la envasadora de polvos DOS MICRO, que contendrá trazas de la molécula Bencilpenicilina sódica, después de la limpieza correspondiente

2.1.3 MANEJO ESPECIFICO DEL EXPERIMENTO

2.1.3.1 LUGAR Y PRUEBAS DE ENSAYO

- Industria Farmacéutica Betapharma S.A. QUITO-ECUADOR

Las pruebas a realizarse son:

- Toma del hisopado de las superficies de los puntos críticos de la envasadora de polvos DOS MICRO
- Análisis de las muestras tomadas mediante HPLC
- Análisis de los residuos de detergentes
- Tratamiento estadístico de los datos obtenidos.

2.2 PROTOCOLO

TITULO: “Validación del Método de Limpieza de la Envasadora de Polvos Dos Micro después de la producción de Bencilpenicilina Sódica en BETAPHARMA S.A.”

2.2.1 OBJETIVO

Demostrar que el proceso de limpieza utilizado para el equipo es efectivo para lograr eliminar residuos del principio activo y gérmenes contaminantes, y verificar que el residuo del agente utilizado para la limpieza se encuentra dentro del límite de aceptación. Se utilizarán como principio activos para la validación de limpieza: Bencilpenicilina Sódica

2.2.2 ALCANCE

El presente protocolo está dirigido a la validación de limpieza de la envasadora de polvos dos micro, el estudio se llevara a cabo con tres ciclos de limpieza consecutivos en cada uno de los cuales se realizara una evaluación cualitativa (visual) y cuantitativa de remanentes de Bencilpenicilina Sodica y detergente en la superficie del equipo que haya estado en contacto con los productos manufacturados

2.2.3 MOTIVO DE LA VALIDACIÓN

No se ha establecido una validación documentada de la limpieza del equipo.

2.2.4 RESPONSABILIDADES

TABLA No. 2. RESPONSABILIDADES DEL PROCESO DE VALIDACIÓN DE LIMPIEZA

Acción Responsable	Jefe de Control de Calidad	Analista de Validación	Jefes de Producción	Comité de Validación
Elaborar el Protocolo		R		
Revisar el Protocolo	R		R	
Autorizar el Protocolo				R
Verificar la limpiezas		R	R	
Análisis de muestra		R		
Preparar Informe Técnico	R	R		
Emitir Certificado de Validación	RC			RC

"R" Responsable "RC" Responsabilidad Compartida "SI" Suministra Información

JEFE DE CONTROL DE CALIDAD: Dra. Jeannette Checa

COMITÉ DE VALIDACIÓN: Dra. Jeannette Checa

Adriana Hidalgo R.

JEFE DE PRODUCCIÓN: Dr. Edgar Arias

ANALISTA DE VALIDACIÓN: Adriana Hidalgo R

2.2.5 PARÁMETROS DE VALIDACIÓN

- Residuos de principio activo (Bencilpenicilina sódica)
- Residuos de detergente

2.2.6 MÉTODO DE LIMPIEZA

Se utilizará el método de limpieza descrito en el IT 1202-04-02.2 correspondiente a la Envasadora de Polvos Dos Micro

- Desconectar la máquina del enchufe (14) de 220 v.
- Desarmar la máquina.
- Pasar por la máquina un paño vileda humedecido en una solución de detergente de turno, (ver plan) según I.T. 1512-00-01 Plan de Limpieza y desinfección, luego con un paño vileda humedecido con agua desmineralizada eliminar totalmente el detergente.
- Secar la máquina con un paño vileda
- Pasar por la máquina un paño vileda humedecido la solución de desinfectante de turno.
- Lavar las piezas igualmente con una solución de detergente y enjuagar con suficiente agua desmineralizada, cuantas veces sea necesario hasta eliminar el detergente con acción desinfectante.
- Esterilizar las piezas esterilizables a 121 °C por 30 minutos antes de su uso y luego secar en el Horno Memmert a 100°C, mínimo por dos horas.
- Colocar la tarjeta de máquina limpia, en la que debe constar la siguiente información:

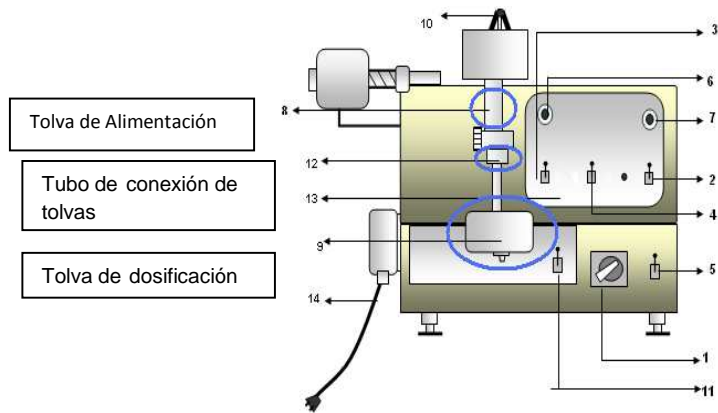
- Producto anterior
 - Lote
 - Fecha
 - Firma.
- Antes del uso siguiente pasar con un paño vileda que no desprenda pelusas empapado con Alcohol Etilico al 70%.

2.2.7 PROCESO DE VALIDACIÓN

Se realizará el muestreo de los puntos determinados críticos en la Envasadora de polvos Dos Micro, por tres veces consecutivas.

- Tolva de alimentación
- Tolva de dosificación
- Tubo de conexión de tolvas

Se realizara la inspección visual y el análisis químico, para remover las trazas de Bencilpenicila sódica se utilizara la técnica del Swab.



INSTRUCTIVO DE TRABAJO BETAPharma 12-04-02-01

FIGURA No. 5 SITIOS DE MUESTREO ENVASADORA DE POLVOS DOS MICRO

2.2.8 Métodos de análisis

2.2.8.1 Análisis Químico:

La cromatografía líquida de alta eficiencia será empleada en la determinación cuantitativa de trazas de Bencilpenicilina Sódica para mayor información del procedimiento analítico nos remitiremos al IT 12-04-02-01

2.2.8.2 Análisis de detergentes

Para el análisis de detergentes se eligió trabajar con la conductividad ya que no se cuenta con equipos sofisticados se comprobará la linealidad del agente de limpieza al trabajar en un gráfico de conductividad en función de la concentración.

2.2.9 CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

Inspección visual:

- Ausencia de residuos de Bencilpenicilina Sódica
- El equipo debe estar seco y visualmente limpio

Si no cumple con estos requerimientos no continuar con la validación.

Análisis de residuos del principio activo:

El criterio de aceptación para trazas de Bencilpenicilina Sódica será establecido en base a que la fabricación se da en un equipo multi-producto, se tomara en cuenta un ARL de tal manera que no más de 10 PPM de cualquier producto debe aparecer en otro producto. En el caso de formulaciones inyectables, los límites pueden necesitar ser fijado en 1 ppm o menos esto deberá estar documentado según el valor que se tome.

El límite de aceptación será de 0.004ppm.

Análisis de detergente

El criterio de aceptación para residuos de detergentes será de 10ppm.

2.2.10 ACCIONES PARA VALORES FUERA DE LÍMITES

Muestras químicas fuera de especificaciones

Si los resultados se encuentran fuera de los límites predefinidos, se informará inmediatamente al departamento de producción y en coordinación con validación se tomarán las siguientes acciones:

- a) Revisar el correspondiente IT de limpieza y realizar modificaciones si es necesario
- b) Realizar tres muestreos y análisis.

Determinación de residuos de detergente fuera de especificaciones

- a) Revisar el correspondiente IT de limpieza y realizar modificaciones especialmente al número de enjuagues necesarios.
- b) Realizar tres muestreos y análisis.

2.2.11 RESULTADOS

Se reportará los resultados en Hojas de Reporte de Análisis de Validación de la Limpieza para Bencilpenicilina Sódica, se elaborara un informe y posteriormente se emitirá el Certificado de Validación de limpieza del equipo Envasadora de Polvos Dos Micro.

2.3 TECNICAS A SEGUIR PARA VALIDACIÓN DE LIMPIEZA

2.3.1 CONTROL ORGANOLÉPTICO Y VISUAL DEL EQUIPO

1. Objetivo

Evaluar cualitativamente la efectividad de los procedimientos de limpieza en equipos de manufactura mediante el control organoléptico y visual de superficies limpias.

2. Alcance

El presente IT debe ser aplicado a cualquier equipo de producción que necesite realizar una validación visual de sus procedimientos de limpieza y aplica a todas las superficies de contacto con el producto perteneciente a cualquier equipo que ha sido limpiado y secado.

3. Responsabilidades

La persona que realice el muestreo directo de la superficie deberá realizar también la inspección visual de la limpieza.

4. Procedimiento

Este tipo de control es un procedimiento básico de las buenas prácticas de manufactura (BPM) y es utilizado para detectar contaminación ya sea del principio activo o del agente de limpieza. Una vez que las superficies de los equipos de manufactura hayan sido limpiadas conforme a los IT de rutina compruebe la presencia de materia extraña mediante los siguientes sistemas.

- No debe ser untuoso al tacto.
- No deben aparecer restos de suciedad al frotar la superficie con un pañuelo de celulosa.
- Debe ser prácticamente inodora.
- No debe haber restos de productos al observarse directamente las superficies.

Puede utilizar estos ítems cuando la superficie limpia este completamente seca o todavía húmeda, enfatice en las áreas desarmables del equipo, para detectar la presencia del agente de limpieza observe si hay formación de espuma en el agua del lavado final, este control deberá realizarse previo al muestreo directo de la superficie.

5. ESPECIFICACIONES

No deberá observarse ninguna cantidad de residuo o capa en la superficie de los equipos una vez concluida la limpieza. Según el tipo de residuo la sensibilidad de una determinación

visual oscila entre 400 y 2000 ug/100cm². No deberá observarse la formación de espuma en el agua del lavado final.

6. REGISTROS

Documente los resultados de la inspección y archive en la respectiva carpeta de validación para su posterior revisión y aprobación.

7. REFERENCIAS

http://www.fda.gov/ora/inspect_ref/igs/valid.html

2.3.2 MUESTREO DIRECTO DE LA SUPERFICIE O TÉCNICA DEL SWAB

1. OBJETIVO

Establecer un procedimiento de limpieza que permita remover y recoger muestras residuales de Bencilpenicilina Sódica de la superficie del equipo Envasadora de Polvos Dos Micro basándose en la técnica del Swab para su posterior análisis en el laboratorio de Control de Calidad.

2. ALCANCE

Este procedimiento debe ser empleado por cualquier departamento de producción que requiera muestrear superficies en equipos de manufactura con el fin de validar procedimientos de limpieza, es aplicable para la recolección de Bencilpenicilina Sódica u otro principio activo.

3. RESPONSABILIDADES

Operador: es responsable de realizar la limpieza del equipo como indica el IT

Analista: es responsable de realizar el muestreo de las superficies críticas del equipo

Documentación: se encargara de la distribución y archivo del presente

4. REQUERIMIENTOS

Equipos a ser muestreados: aplica a Envasadora de Polvos Dos Micro

TABLA N°3 ESPECIFICACIONES ENVASADORA DE POLVOS DOS MICRO

MARCA	Hofliger&Karg Bosch
MODELO	Dos Micro
VOLTAJE	220V

INSTRUCTIVO DE TRABAJO BETAPARMA 12-04-02-01

Materiales

- Hisopo de madera
- Marcador
- Tubos de ensayo
- Planchas de cartulina o cartón con una superficie hueca de 25cm²
- Papel aluminio
- Diluyente (agua)

5. PROCEDIMIENTO

Este tipo de muestreo se realiza posterior a la limpieza radical en los equipos paredes o suelos antes de que transcurra 24 horas.

1. Se fabrican las planchas de cartón o cartulina con una superficie hueca de 25cm² (5x5cm) para realizar el muestreo, estas planchas son forradas con papel aluminio.
2. Se rotulan y envasan previamente tres tubos de ensayo con 10 mL diluyente que corresponderán a uno de los 3 puntos críticos respectivamente.

Técnica de hisopado o muestreo directo de la superficie

Sobre cada superficie elegida se coloca una plancha ya antes fabricada. Frotar totalmente esta superficie con un hisopo, el cual debe estar humedecido con el solvente adecuado, realice esto de manera uniforme en dos direcciones diferentes primero de arriba hacia abajo y luego de un lado al otro. Finalmente colocar el hisopo o torunda de celulosa en el tubo de ensayo.

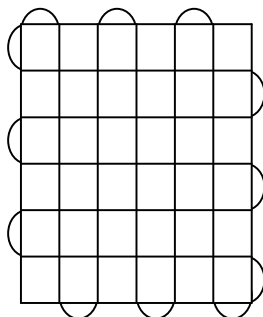


FIGURA No. 6 ESQUEMA DE FROTACIÓN HISOPADO

Recolectar cada muestra en un tubo de ensayo con tapa que contiene 10 mL de Agua y rotular el tubo con el nombre del producto que se fabricó, nombre de la máquina, sitio de muestreo y fecha.

Tomar muestras en todos los puntos de la máquina, que se detallan a continuación:

- Muestra # 1: Tolva de alimentación
- Muestra # 2: Tolva de dosificación
- Muestra # 3: Tubo de conexión de Tolvas

6. ESPECIFICACIONES

Para el empleo de la técnica de hisopado se debe tener en cuenta ciertas consideraciones generales:

- Seleccionar adecuadamente el solvente de recolección, este debe solubilizar fácilmente al componente residual asegurando una completa remoción de la superficie de los equipos, este dependerá del tipo de residuo a determinar.
- Seleccionar adecuadamente el tipo de material del hispo, este debe ser compatible con el solvente de recolección de tal forma que no interfiera en los resultados de análisis.

7. REGISTROS

La persona encargada del muestreo deberá codificar las muestras, deberá indicar cualquier desviación durante el muestreo y enviar inmediatamente la documentación y las muestras a Control de Calidad para su respectivo análisis.

8. REFERENCIAS

http://www.fda.gov/ora/inspect_ref/igs/valid.html

2.3.3 ANÁLISIS QUÍMICO DE RESIDUOS DE BENCILPENICILINA SÓDICA

1. OBJETIVO

Establecer un procedimiento que permita cuantificar los niveles remanentes de Bencilpenicilina Sódica en las superficies limpias del equipo de manufactura empleando métodos específicos (HPLC).

2. ALCANCE

El presente IT debe ser aplicado cuando se requiera cuantificar trazas residuales de Bencilpenicilina Sódica con el fin de validar procedimientos de limpieza.

3. RESPONSABILIDADES

Control de Calidad: valoraciones de las muestras obtenidas mediante la técnica del Hisopado

4. REQUERIMIENTOS

Equipos

- HPLC

- Balanza Analítica

Materiales

- Balón aforado 250mL
- Balón aforado 1000 mL

Sustancias

- KH_2PO_4 0.01M
- MeOH (60: 40)

5. PROCEDIMIENTO

TABLA N°4: Condiciones Cromatográficas análisis de trazas de Bencilpenicilina Sódica:

Fase Móvil:	KH_2PO_4 0.01M: MeOH (60: 40)
Columna:	Lichrospher 100 RP 8, 12,5 cm., 5 μ
Flujo:	1,0 ml/min.
Detector:	220 nm
Vol. Inyección:	20 μ l

FUENTE: USP 28 -NF 23; Brithish Pharmacopoeia 2002 (BP 2002); Ph. Eur. 3; Método General (MG).

Preparación del estándar (Preparar por duplicado).

En un balón aforado de 250 mL, pesar con la precisión de 0.1 mg, 24 mg de Penicilina G sódica, disolver y llevar a volumen con agua, use agitación y sonificación de ser necesario para completar la disolución.

Determinación del contenido por cromatografía líquida

De los 10 mL de diluyente (agua) que contiene las trazas de Bencilpenicilina Sódica tomar 20 μ l e inyectar en el HPLC tomando en cuenta las condiciones cromatografías anteriormente especificadas.

6. ESPECIFICACIONES

Usar la solución estándar tan pronto sea preparada.

Para la determinación de la concentración de Bencilpenicilina Sódica se utilizara la siguiente fórmula:

$$\frac{A. \text{ de la muestra}}{A. \text{ del estándar}} \times \frac{wst}{250mL} \times \frac{10mL}{25cm^2} = mg/cm^2$$

Para la determinación de la cantidad mínima de Bencilpenicilina Sódica a registrarse se tomara la siguiente fórmula:

$$ARL = \frac{R \times \#de\ kgxlote\ de\ producto \times A\ de\ muestreo \times FR}{SSA}$$

- ARL = nivel aceptable de residuos, expresada en mg de producto A permitida por o una prueba de superficie del equipo zona (normalmente de 25 cm²)
- R = 10 ppm o 1ppm, Se tomara 0.01ppm como factor de seguridad por ser un inyectable
- SSA = área de superficie problema del equipo expresada en cm²
- de muestreo = área frotada con el hisopo (normalmente 25 cm²)
- FR = factor de recuperación obtenido en la prueba del hisopo

El límite aceptable de residuo para la ENVASADORA DE POLVOS DOS MICRO será de 0.004 mg/cm²

7. REGISTRO

Adjunte los datos de muestreo junto con los datos obtenidos como resultado de la valoración de las muestras, se enviara al departamento de control de calidad para su revisión y aprobación.

8. REFERENCIAS

USP 28 -NF 23; Brithish Pharmacopoeia 2002 (BP 2002); Ph. Eur. 3; Método General (MG)

2.3.4 OBTENCIÓN DEL FACTOR DE RECUPERACIÓN

1. OBJETIVO :

Establecer un procedimiento que permita remover y recoger muestras residuales de una concentración conocida de principio activo de la superficie del equipo de producción mediante la técnica del swab.

2. ALCANCE:

Este procedimiento debe ser empleado por cualquier departamento de producción que requiera obtener un factor de recuperación con el fin de validar procedimientos de limpieza.

3. RESPONSABILIDADES

3.1. Jefe de Aseguramiento de calidad

- Determinar la necesidad de validar el método de limpieza en esta máquina.
- Designar a la persona responsable de la Validación.
- Revisar y aprobar el presente instructivo, así como el reporte protocolario.

3.2. Analista de Control de calidad

- Cumplir con el presente I.T.

- Es responsable de realizar la contaminación y recuperación del principio activo de referencia.
- Evaluar los resultados y verificar el cumplimiento de los criterios de aceptación

3.3. Documentación

- Encargado de de la distribución y archivo del presente informe.

4. REQUERIMIENTOS

Materiales

- Hisopo de madera
- Marcador
- Tubos de ensayo
- Planchas de cartulina o carton con una superficie hueca de 25cm²
- Papel aluminio
- Diluyente

EQUIPOS

- HPLC
- Balanza Analítica

5. PROCEDIMIENTO:

- Se elige una zona del mismo material que la superficie del equipo a muestrearse.
- Se contamina tres áreas de 25cm² con una solución estándar (1mg/mL) gota a gota hasta completar 1.5, 2.0 y 2.5mL.
- Una vez seca la superficie se pasa el hisopo humedecido con diluyente por el agujero de 25cm², de la misma manera que se hace en la toma de muestras.
- Se colocan los hisopos en cada tubo, previamente llenado con la cantidad de diluyente adecuado, se tapan.
- Se analizan las muestras según el Método USP designado para el principio activo
- Se registran los cromatogramas, con esas áreas se obtiene la cantidad recuperada.

6. ESPECIFICACIONES

El resultado analítico de la cantidad recuperada de estándar del principio activo no debe ser menor del 70% para asegurar que el método de recolección es adecuado.

Para la obtención del factor de recuperación se debe aplicar la siguiente fórmula:

mg de contaminación:

$$\frac{Am}{Ast} * \text{pureza del estandar} * \text{factores de dilucion} * \text{ml tomados del estandar}$$

mg recuperados:

$$\frac{A_m}{A_{st}} * \text{pureza del estandar} * \text{factor de dilucion} * \text{mL de diluyente}$$

Donde:

Am: área de la muestra

Ast: área del estándar

7. REGISTROS

La información obtenida se registrará en la carpeta de validación para luego ser enviada al departamento de validación para su revisión y aprobación.

8. REFERENCIAS

<http://www.osman.es/ficha/12662>

2.3.5 ANÁLISIS DE RESIDUOS DE DETERGENTE MEDIANTE CONDUCTIVIDAD

1. OBJETIVO

Evaluar la efectividad del procedimiento de limpieza mediante la determinación de la conductividad tomando las muestras del último enjuague de las superficies del equipo.

2. ALCANCE

Se aplicara el presente IT cuando se requiera cuantificar la cantidad de detergente presente con el fin de validar cualquier procedimiento de limpieza

3. RESPONSABILIDADES

Operadores: serán los encargados de la limpieza de la maquina

Control de Calidad: valoraciones de las muestras obtenidas.

Analista: será la encargada de tomar las muestras

4. REQUERIMIENTOS

– **Equipos**

Conductímetro

– **Materiales**

Agua de enjuague (muestra)

Agua para lavado de la maquina (blanco)

Vaso de precipitación de 500 mL

5. PROCEDIMIENTO

Tomar 250 ml de agua del último enjuague de la máquina y 250 mL del agua que se utiliza para el lavado de la máquina, tomada directamente de la llave de agua purificada, para ser utilizada como blanco. Se medirá la conductividad de cada una de estas

Se realizara diluciones 5, 10, 20, 40, 60 ppm del detergente para establecer la curva de calibración respectiva, se tomara la conductividad de cada una de estas.

6. ESPECIFICACIONES

Se utilizara como valor limite 5ppm, normalmente se utilizaría un valor de 10ppm, pero al ser un inyectable lo tomaremos como factor de seguridad.

7. REGISTRO

La persona encargada del muestreo deberá codificar las muestras con las aguas del último enjuague, deberá indicar cualquier desviación durante el muestreo y enviar inmediatamente la documentación y las muestras a Control de Calidad para su respectivo análisis.

8. REFERENCIAS

CLEANING VALIDATION FOR MANUFACTURING AND PACKAGING EQUIPMENT. 2010. Documento N° VGDL 3,10. pp. 10-11

CAPITULO III

3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

CUADRO No. 1. ANÁLISIS QUÍMICO ESTANDAR DE BENCILPENICILINA: PRIMERA MUESTRA, PROMEDIO DE LAS ÁREAS OBTENIDAS DE CADA INYECCIÓN, REALIZADO EN EL LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD, EMPRESA FARMACEUTICA BETAPHARMA, QUITO, 2010

Estándar (Inyecciones)	Área
1	842969
2	840992
3	841295
4	853090
5	848116
6	842795
7	846310

Xm	845789
sd±	4389.49
RSD	0.5190%

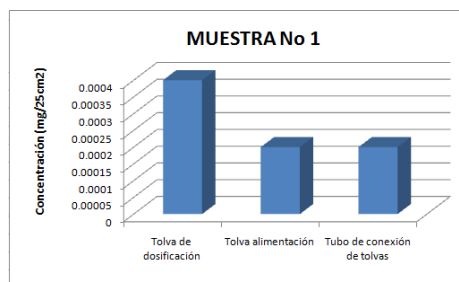
Como podemos ver en el cuadro numero 1 tenemos el área del estándar que fue utilizado para el análisis de Bencilpenicilina sódica, se tomo un peso de 24.2mg de estándar y se realizo cinco inyecciones al inicio del análisis y 2 al final, obtuvimos un promedio de las mismas el cual fue utilizado para determinar la concentración de las muestras, se tomo un rango del $\pm 5\%$ (888078,45-803409,55) respectivamente, para determinar la reproducibilidad

del análisis, estableciéndose de esta manera que todas las inyecciones se encuentran dentro del rango establecido.

CUADRO No. 2. ANÁLISIS QUÍMICO RESIDUOS DE BENCILPENICILINA: PRIMERA MUESTRA, PROMEDIO DE LAS AREAS OBTENIDAS DE CADA DE LOS PUNTOS CRITICOS DE LA ENVASADORA DE POLVOS DOS MICRO, OTENIENDOSE LA CONCENTRACION DE BENCILPENICILINA CORRESPONDIENTE, REALIZADA EN EL LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD, EMPRESA FARMACEUTICA BETAPHARMA, QUITO, 2010

Muestra	Área	Concentración (mg/25cm ²)
Tolva de dosificación	8776	0.0004
Tolva alimentación	6165	0.0002
Tubo de conexión de tolvas	6298	0.0002

GRAFICO No. 1. COMPARACION DE LA CONCENTRACION EN mg DE LAS TRAZAS DE BENCILPENICILINA SODICA OBTENIDA DE LOS PUNTOS CRITICOS DE LA ENVASADORA DE POLVOS DOS MICRO PRIMERA MUESTRA



En el cuadro numero dos tenemos un promedio de las áreas y la concentración respectiva obtenida de cada uno de los puntos críticos de la envasadora, en el grafico tenemos un análisis comparativo de los mismos en el cual se obtuvo una concentración de 0.0004 para la Tolva de Dosificación y 0.0002 para los puntos restantes, las muestras fueron analizadas en las mismas condiciones que el estándar, y en todos los puntos se obtuvo resultados satisfactorios.

CUADRO No. 3. ANALISIS QUIMICO ESTANDAR DE BENCILPENICILINA: SEGUNDA MUESTRA, PROMEDIO DE LAS AREAS OBTENIDAS DE CADA INYECCION, REALIZADO EN EL LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD, EMPRESA FARMACEUTICA BETAPHARMA, QUITO, 2010

Estándar (Inyecciones)	Área
1	838224
2	839615
3	838688
4	837756
5	822422
6	847585
7	835531

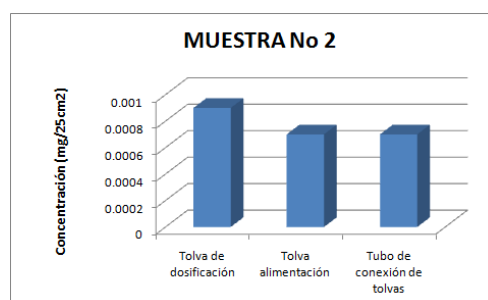
Xm	837117.28
Sd	7509.76
RSD	0.89%

Como podemos ver en el cuadro numero 3 tenemos el área del estándar que fue utilizado para el análisis de Bencilpenicilina sódica, se tomo un peso de 24.1mg de estándar y se realizo cinco inyecciones al inicio del análisis y 2 al final, obtuvimos un promedio de las mismas el cual fue utilizado para determinar la concentración de las muestras, se tomo un rango del $\pm 5\%$ (888078.45-803409.55) respectivamente, para determinar la reproducibilidad del análisis, estableciéndose de esta manera que todas las inyecciones se encuentran dentro del rango establecido.

CUADRO No. 4. ANÁLISIS QUÍMICO RESIDUOS DE BENCILPENICILINA SÓDICA: SEGUNDA MUESTRA, PROMEDIO DE LAS AREAS OBTENIDAS DE LOS PUNTOS CRITICOS DE LA ENVASADORA DE POLVOS DOS MICRO, OTENIENDOSE LA CONCENTRACION DE BENCILPENICILINA CORRESPONDIENTE, REALIZADA EN EL LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD, EMPRESA FARMACEUTICA BETAPHARMA, QUITO, 2010.

Muestra	Área	Concentración (mg/25cm ²)
Tolva de dosificación	20875.5	0.0009
Tolva alimentación	17224	0.0007
Tubo de conexión de tolvas	16747.5	0.0007

GRAFICO No. 2. COMPARACION DE LA CONCENTRACION EN mg DE LAS TRAZAS DE BENCILPENICILINA OBTENIDA DE LOS PUNTOS CRITICOS DE LA ENVASADORA DE POLVOS DOS MICRO SEGUNDA MUESTRA REALIZADA EN EL LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD, EMPRESA FARMACEUTICA BETAPHARMA, QUITO, 2010.



En el cuadro número cuatro tenemos un promedio de las áreas y la concentración respectiva obtenida de cada uno de los puntos críticos de la envasadora, en el grafico tenemos un análisis comparativo de los mismos en el cual se obtuvo una concentración de 0.0009 para la Tolva de Dosificación y 0.0007 para los puntos restantes, las muestras fueron analizadas en las mismas condiciones que el estándar, en esta muestra obtuvimos resultados mayores que

la primera muestra sin que esto afecte para que el resultado final del análisis sea satisfactorio, al ser un proceso manual existen diferentes parámetros que inciden en el asenso de la concentración.

CUADRO No. 5. ANÁLISIS QUÍMICO ESTANDAR DE BENCILPENICILINA: TERCERA MUESTRA, PROMEDIO DE LAS AREAS OBTENIDAS DE CADA INYECCION, REALIZADA EN EL LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD, EMPRESA FARMACEUTICA BETAPHARMA, QUITO, 2010

Estándar	Área
1	825341
2	834414
3	827839
4	852810
5	867645
6	855657

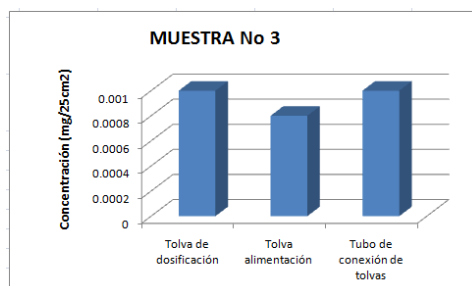
Xm	843951
sd±	7168.58
RSD	0.84%

Como podemos ver en el cuadro numero 3 tenemos el área del estándar que fue utilizado para el análisis de Bencilpenicilina sódica, se tomo un peso de 24.1mg de estándar y se realizo cinco inyecciones al inicio del análisis y 1 al final, obtuvimos un promedio de las mismas el cual fue utilizado para determinar la concentración de las muestras, se tomo un rango del $\pm 5\%$ (886148.55-801753.45) respectivamente, para determinar la reproducibilidad del análisis, estableciéndose de esta manera que todas las inyecciones se encuentran dentro del rango establecido.

CUADRO No. 6. ANÁLISIS QUÍMICO RESIDUOS DE BENCILPENICILINA: TERCERA MUESTRA, PROMEDIO DE LAS ÁREAS OBTENIDAS DE CADA INYECCIÓN, REALIZADO EN EL LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD, EMPRESA FARMACEUTICA BETAPHARMA, QUITO, 2010

Muestra	Área	Concentración (mg/25cm ²)
Tolva de dosificación	27424	0.001
Tolva alimentación	17938.5	0.0008
Tubo de conexión de tolvas	32411	0.001

GRAFICO No. 3. COMPARACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN EN mg DE LAS TRAZAS DE BENCILPENICILINA SÓDICA OBTENIDA DE LOS PUNTOS CRÍTICOS DE LA ENVASADORA DE POLVOS DOS MICRO



En el cuadro número seis tenemos un promedio de las áreas y la concentración respectiva obtenida de cada uno de los puntos críticos de la envasadora, en el grafico tenemos un análisis comparativo de los mismos en el cual se obtuvo una concentración de 0.0008 para la Tolva de Alimentación y 0.0007 para los puntos restantes, las muestras fueron analizadas en las mismas condiciones que el estándar y las muestras anteriores, pero en esta obtuvimos resultados mayores que la primera y segunda muestra, atribuimos este resultado a que la limpieza fue realizada por un operario diferente al de las primeras muestras sin que esto afecte para que el resultado final del análisis sea satisfactorio.

**CUADRO No. 7. ANÁLISIS QUÍMICO DEL ESTANDAR DE BENCILPENICILINA SODICA
OBTENCION DEL FACTOR DE RECUPERACIÓN: PROMEDIO DE LAS
AREAS OBTENIDAS DE CADA INYECCIÓN, REALIZADO EN EL
LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD, EMPRESA FARMACEUTICA
BETAPHARMA, QUITO, 2010**

ESTANDAR	AREA
1	423302
2	421375
3	414264
4	417576

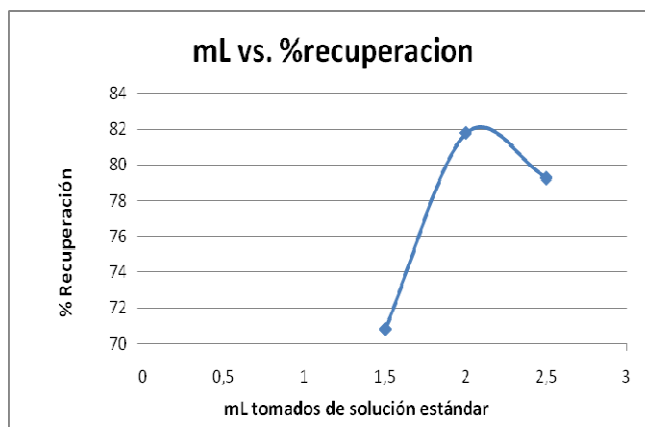
X_m	419129
SD±	4022.37
RSD	0.95%

Como podemos ver en el cuadro numero 7 tenemos el área del estándar que fue utilizado para el análisis de Bencilpenicilina sódica, se tomo un peso de 24.1mg, se realizo cuatro inyecciones, obtuvimos un promedio de las mismas el cual fue utilizado para determinar la concentración de las muestras, se tomo un rango del $\pm 5\%$ (427457.58-410800.42) respectivamente, para determinar la reproducibilidad del análisis, estableciéndose de esta manera que todas las inyecciones se encuentran dentro del rango establecido.

CUADRO No. 8. CONTAMINACIÓN CON ESTANDAR PARA LA OBTENCIÓN DE FACTOR DE RECUPERACIÓN: SE ANALIZAN LAS MUESTRAS POR TRIPLICADO, CORRESPONDIENTE A 1.5, 2, 2.5, REALIZADA EN EL LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD, EMPRESA FARMACEUTICA BETAPHARMA, QUITO, 2010.

MUESTRA	mL tomados de solución estándar	mg de Contaminación	Área	Cantidad recuperada (mg)	% Recuperación
X _{m1}	1.5	0.144	44626.66	0.102	70.83
X _{m2}	2.0	0.192	68536.66	0.157	81.77
X _{m3}	2.5	0.241	83472	0.191	79.25
				X _{MT}	77.28
				SD±	5.729025514
				RSD	7.413335292

GRAFICO No. 4. COMPARACIÓN DE LA CANTIDAD RECUPERADA DE ESTÁNDAR DE BENCILPENICILINA OBTENIDA DE LA CONTAMINACIÓN CON ESTANDAR DE LA ENVASADORA DE POLVOS DOS MICRO



En la tabla número 9 realizamos un análisis comparativo de cada una de las soluciones preparadas en función del porcentaje de recuperación, de las cuales se establece un porcentaje, para 1.5, 70.83%; 2.0, 81.77%; 2.5, 79.25%. Los resultados fueron satisfactorios

ya que para las tres contaminaciones realizadas se obtuvo un factor de recuperación mayor al 70% lo cual nos indica que el procedimiento fue exitoso.

En el grafico número 4 podemos observar que para la contaminación con 2 ml de estándar el porcentaje obtenido de recuperación fue mayor debido a que, al ser un proceso manual la presión ejercida en el hisopo al momento de efectuar el método este puede ser causa de una mayor o menor recuperación.

CUADRO No. 9. OBTENCIÓN DEL LÍMITE ACEPTABLE DE RESIDUOS: SE ANALIZA EL LÍMITE MÁXIMO RECOMENDADO PARA INYECTABLES, REALIZADO EN EL LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD, EMPRESA FARMACEUTICA BETAPHARMA, QUITO, 2010.

Cálculo para la determinación de ARL basado en un límite recomendado de 0.01 ppm

Límite máximo recomendado:	0.01 ppm
Número de Kg a fabricarse del siguiente producto:	42 Kg
Área de muestreo:	25 cm ²
Factor de recuperación:	0.7728
Área problema del equipo:	2304.58 cm ²

$$ARL = \frac{R \times \#de\ kg\ lote\ de\ producto \times A\ de\ muestreo \times FR}{SSA}$$

$$ARL = \frac{0.01 \frac{mg}{kg} \times 42kg \times 25cm^2 \times 0.77}{2304.58cm^2} = 0.004mg/25cm^2$$

ARL: 0.004 mg de Bencilpenicilina Sódica/25cm²

En el cuadro numero se determino un límite máximo recomendado de 0.01, en la bibliografía este se recomienda que sea de 1 ppm pero se considero que es un inyectable razón por la cual se estableció un límite más robusto.

Se considero el área de muestreo sumando cada uno de los puntos críticos de la envasadora, así como también determinamos un área de hisopado de 25 cm la misma que fue establecida por la bibliografía.

El limite aceptable de residuos es de 0.004 mg de Bencilpenicilina Sódica/25cm² para la envasadora de Polvos Dos Micro.

CUADRO No. 10. OBTENCIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE DETERGENTE MEDIANTE CONDUCTIVIDAD, REALIZADA EN EL LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD, EMPRESA FARMACEUTICA BETAPHARMA, QUITO, 2010.

X Conc.(ppm)	Y Conduct.
5	1
10	1,6
20	2,8
40	5,5
60	8,1
0	0,30

	Conduct.
Muestra	0,8
blanco	0,5
	0,3

$$y = ax + b$$

pendiente (a): 0,1298
intercepto (b): 0,2952

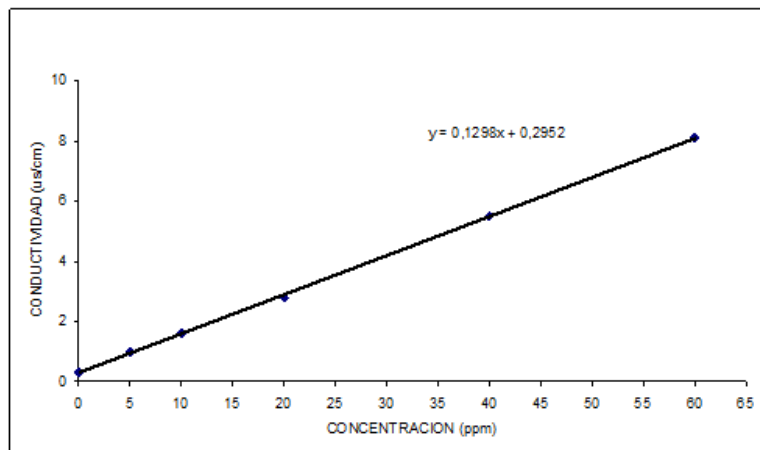
CRITERIO DE ACEPTACIÓN: Máx 20 ppm

RESULTADO:

$$x = \frac{y - b}{a}$$

x = 0,04 ppm

GRAFICO No. 5. CURVA DE CALIBRACIÓN OBTENIDA EN PPM DE LA LECTURA DE CONDUCTIVIDAD A DIFERENTES CONCENTRACIONES DE TEGO



Se tomo 250 mL de agua del último enjuague de la máquina y 250 mL del agua que se utiliza para el lavado de la máquina, tomada directamente de la llave de agua purificada, para ser utilizada como blanco, se preparo las soluciones a distintas concentraciones para obtener la curva de calibración correspondiente, al medir la conductividad el resultado final que se obtuvo fue de 0.04 manteniéndose dentro del margen de 10ppm.

CAPITULO IV

4 CONCLUSIONES

Se logro:

1. Definir y Validar el Método de Limpieza de la Envasadora de Polvos Dos Micro después de la producción de Bencilpenicilina Sódica mediante HPLC en la industria farmacéutica Betapharma S.A.
2. Demostrar que el proceso de limpieza utilizado para el equipo es efectivo para lograr eliminar residuos del principio activo esto fue establecido gracias a diferentes parámetros y los resultados fueron satisfactorios para todos los puntos.
3. Analizar la existencia de trazas de principio activo (Bencilpenicilina G sódica) del producto fabricado después de la limpieza de la Envasadora Dos Micro, se realizaron las inyecciones de muestras y estándares lográndose obtener las áreas de cada punto crítico para determinar la concentración de principio activo de los mismos.

4. Verificar que el residuo del agente utilizado para la limpieza se encuentra dentro del límite de aceptación obteniéndose un resultado de 0.04 ppm el cual se encuentra por debajo del límite establecido de 10ppm.

5. Efectuar el análisis después de realizada la limpieza del equipo para obtener los datos necesarios para la validación en las cuales se determinaron las áreas necesarias para establecer la concentración de Bencilpenicilina en cada punto determinándose así para la primera muestra una concentración de una concentración de 0.0004mg/cm² para la Tolva de Dosificación y 0.0002 mg/cm² para los puntos restantes, para la segunda muestra se obtuvo una concentración de 0.0009 mg/cm² para la Tolva de Dosificación y 0.0007 mg/cm² para los puntos restantes y para la tercera muestra se obtuvo una concentración de 0.0008 mg/cm² para la Tolva de Alimentación y 0.0007 mg/cm² para los puntos restantes, obteniéndose resultados satisfactorios para todos los puntos según el ARL fijado de 0.004 mg/cm², se determino el factor de recuperación el cual fue de mayor al 70% por lo que se considera satisfactorio.

7. Establecer un instructivo escrito para la empresa Betapharma referente a la validación del método de limpieza de la maquina envasadora Dos Micro posterior a la manufactura de Bencilpenicilina G sódica, el cual consto de un protocolo de validación y las respectivas técnicas, para asegurar que los resultados sean confiables, reproducibles y que se encuentren dentro del rango de trabajo establecido.

CAPITULO V

5 RECOMENDACIONES

1. Determinar el tipo de material utilizado para el muestreo y su impacto en los datos de prueba ya que este puede interferir con el proceso de validación,
2. El diseño del equipo puede influir en la eficacia del proceso de limpieza. Por lo tanto, debe tomarse en cuenta el diseño del equipo cuando se redacta el protocolo de validación.
3. Se debe determinar una concentración adecuada de detergente para realizar el proceso de limpieza ya que si esta es elevada puede afectar no solo la limpieza sino al operario y al ambiente.
4. Es importante que los operadores al realizar las operaciones de limpieza sean conscientes de los problemas que conlleva una limpieza inadecuada y deben tener un entrenamiento especial y constante para disminuir al máximo los residuos de principio activo y de detergente luego del proceso de limpieza.

5. Todo el personal que ejecute los trabajos de saneamiento y limpieza debe estar suficientemente entrenado.
6. No se recomienda el barrido en seco ni la aspiración de sólidos con aire comprimido, ya que implican la exposición a polvos transportados por el aire.
7. El fregado en húmedo y la aspiración reducen las exposiciones de los trabajadores a los polvos durante la limpieza.
8. Un resultado negativo de trazas de principio activo puede ser también el resultado de una técnica de muestreo pobre por lo cual se debe seguir minuciosamente los pasos del proceso de hisopado para la obtención de resultados confiables.
9. Al realizar la obtención del factor de recuperación se debe tener en cuenta que después de cada contaminación se debe dejar que esto seque por completo y a temperatura ambiente ya que esto influye significativamente en la obtención resultados satisfactorios.
10. Los equipos deben almacenarse secos después de su limpieza, no se debe permitir que agua residual permanezca en los equipos después de su limpieza.

CAPITULO VI

6 RESUMEN

El presente trabajo investigativo tiene como objetivo validar el método de limpieza que aplica en la Envasadora de Polvos Dos Micro de la Empresa Farmacéutica Betapharma S.A. de la ciudad de Quito, con la finalidad de garantizar medicamentos de calidad para el consumidor, el principio activo de referencia usado fue la Bencilpenicilina Sódica, cuyos residuos se analizaron mediante una inspección organoléptica y visual según el protocolo establecido por la FDA (Administración de Drogas y Alimentos) y cuyos parámetros para una determinación de sensibilidad visual oscilan entre 400 y 2000ug/100cm², además se determinó la presencia de estos residuos de Bencilpenicilina Sódica usando la técnica de Cromatografía Líquida de Alta Presión luego de que las muestras se tomaron con técnica de muestreo directo de superficie o Swabbing, para ajustar los datos analíticos obtenidos se determinó el factor de recuperación con un resultado de 77.28% hallándose dentro de los criterios de aceptación que es de 70% o mayor. Los resultados de las muestras analizadas se compararon con el valor del nivel aceptable de residuos (ARL), el cual fue de 0.004mg/cm² observándose que todos los resultados se encuentran por debajo de este límite, a demás se realizo el análisis de detergente mediante el método de conductividad obteniéndose un resultado de 0.04ppm menor al límite establecido de 10ppm. En conclusión después de establecer cada requerimiento para la validación, se declara validado el método de limpieza de la Envasadora de Polvos Dos Micro después de la producción de Bencilpenicilina Sódica.

SUMMARY

The present research work has as an objective to validate the method of cleaning that is applied in the Micro Dust Packer Two of the Pharmaceutical Business Betapharma S.A. of Quito city. In order to guarantee medicines of quality for the consumer. The active principle of reference used was the Sodium Benzyl Penicillin, whose residues were analyzed by means of an organoleptic and visual inspection according to the protocol established by the FDA (Administration of Drugs and Food) and whose parameters for a decision of visual sensibility oscillate between 400 and 2000 $\mu\text{g}/100\text{cm}^2$, besides the presence of these residues of Sodium Benzyl Penicillin was determined using the Liquid Chromatography technique of High Pressure then that the samples were taken with technique of direct sampling of surface or swabbing, in order to fit the collected analytical data the recovery factor with a 77.28% result was determined being found inside the criteria of acceptance that is of 70% or greater. The results of the samples analyzed were compared with the value of the acceptable level of residues (ARL), which was of 0.004 mg/cm^2 being observed that all the results are found under this limit, besides the analysis of detergent was carried out by means of method of conductivity being obtained a result of 0.04 ppm smaller to the limit established of 10 ppm. In conclusion after establishing each requirement for the validation, it is declared validated the method of cleaning of micro Micro Dust Packer Two after the production of Sodium Benzyl Penicillin.

CAPITULO VII

7 BIBLIOGRAFIA

1. **AGALLOCO PJ.** 1992. Cleaning procedures. Points to consider in Validation of Equipment. J Parent Sci Technol. 3ra.ed. Boston. pp. 63-85.
2. **ALVEY, P.** Carrie RT. Not seeing is believing-A non-Traditional Approach for Cleaning Validation. J Valid Technol. 3ra.ed. Michigan. pp. 89-93
3. **BOULOUMIE, C.** et al, 1999. Choix et qualification des produits détergents et désinfectants, S.T.P Pharma Pratiques. 2da.ed. Nueva York. pp. 251-257.
4. **CLEANING VALIDATION FOR MANUFACTURING AND PACKAGING EQUIPMENT.** 2010. Documento N° VGDL 3,10. pp. 1-19
5. **CODIGO DE REGULACION FEDERAL.** Capitulo 21; Parte 111
6. **DIRECTIVE SUR LA VALIDATION DES PROCÉDÉS DE NETTOYAGE, DOCUMENT D'ORIENTATION.** Santé Canada. Direction Générale des Produits de Santé et des Aliments.
7. **FOOD AND DRUG ADMINISTRATION.** 1993. Guide to Inspections of Validation of Cleaning Processes. Division of Investigations. Office of Regional Operations. Office of Regulatory Affairs. Rockville. pp. 96-100

8. **FOURMAN, GARY and MULLEN.** 1993. Determining Cleaning Validation Acceptance Limits for Pharmaceutical Manufacturing Operations, Pharmaceutical Technology. Nuevo Mexico. 3ra.ed. pp. 54-60.

9. **INSTRUCTIVO DE TRABAJO BETAPHARMA 12-04-02-01**

10. **KIRSCH, B.** 1998. Validation of Analytical Methods used in Pharmaceutical Cleaning Assessment and Validation. Pharma Technol. Misisipi. 2da.ed. pp. 11-22, 41-6.

11. **KLUGER, D. POCHARD, MROZEK, SCHLUSSER, VOGELE, BOUSSER et al,** 1981. Hygiène en industrie alimentaire, Henkel. France. pp. 116.

12. **LEBLANC, DA.** 1998 Establishing Scientifically Justified Acceptance Criteria for Cleaning Validation of Finished drug Products. Canada. 2da.ed. pp. 10-22, 136-48.

13. **LEBLANC, DA.** 2000. Setting Acceptance Criteria, in Validated Cleaning Technologies for Pharmaceutical Manufacturing. Englewood. pp. 135-50.

14. **PALLOTO,S.** Validación de limpieza de un reactor . Conceptos teóricos y caso de aplicación. Barcelona. 2da.ed. pp. 1-21

20070905

15. **ZELLE A.** 1993. Cleaning Validation and Residue Limits: A contribution to current discussions. Pharma Technol Eur. pp. 18-27.

16. **AGUA BIDEESTILADA**

http://www.living-water.org/agua_bidestilada.htm

20070924

17. DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UNA METODOLOGÍA PARA LA LIMPIEZA DE ÁREAS DE PRODUCCIÓN DE TABLETAS DE PENICILAMINA,

http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol39_01_05/far02105.htm

20050907

18. GOOD MANUFACTURING PRACTICE GUIDELINE FOR ACTIVE PHARMACEUTIC INGREDIENTS. ICH. Définition Validation

ispb.univ-lyon1.fr/theses/these_integ/bailly/bailly.pdf

19990723

19. GUÍA DE INSPECCIÓN DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (GMP) PARA LA INDUSTRIA DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS

<http://www.aemps.es/actividad/sgInspeccion/docs/28-anexo15.pdf>

20070202

20. GUTIERRES, P. Plan de Limpieza y Desinfección. Tema 7.

<http://virtual.inea.org/web/campus/asig/300000002102/Tema%207.%20pdf>.

20080423

21. HPLC

<http://docencia.izt.uam.mx/hgm/metodos/documentos/pdf/hplc1.pdf>

20070528

22. LIMPIAR LOS MATERIALES QUE VAN A SER ESTERILIZADOS

http://www.wfhss.com/html/educ/sbasics/sbasics0102_es.htm

20090605

23. LIMPIEZA Capítulo 8.

<http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/documentos/capitulo8.html>

20081119

24. LIMPIEZA, DESINFECCIÓN, ESTERILIZACIÓN Y ANTISEPSIA

http://web.ucv.ve/Farmacia/Micro_2014%20Limpieza,C3%B3n.pdf

20080715

25. POLANCO, M. Elementos clave en procesos de limpieza y sanitización

<http://www.grupoterrafarma.com/pdf/cursos/conferenciaAgosto.pdf>

20070824

26. PROTOCOLO DE VALIDACION DE LIMPIEZA

<http://www.scribd.com/doc/21192584/protocolo-de-validacion-de-limpieza-español>

20100127

27. QUE ES LA CROMATOGRAFIA LIQUIDA

<http://www.quimnet.com>

20090618

28. REDMOND, A. ROCHE J. Cleaning Validation, How clean is clean? Athlone Institute of Technology.

<http://www.irishscientist.ie/p98b.htm>.

20080914

29. **REYES, P.** Limpieza y desinfección en la industria farmacéutica. Universidad Autònoma de Barcelona

http://minnie.uab.es/~veteri/22958/neteja_desin.pdf

20090615

30. **STRATEGIE DE VALIDATION NETTOYAGE EN INDUSTRIE CHIMIQUE ET PHARMACEUTIQUE**

http://ispb.univ-lyon1.fr/theses/these_integ/bailly/bailly.pdf

20041206

31. **TAIT, K.** Industria Farmacéutica. Textos on line. Tomo 3

<http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/TextosOnline/EnciclopediaOIT/tomo3/79.pdf>

20090423

32. **TAZON, F.** Actualidad en la validación de limpieza.

<http://www.fernandotazon.com.es/>

20080915

33. **VALIDACION. Anexo 8**

<http://www.ispch.cl/.../Formato%20observaciones%20Guía%20de%20Validación.doc>

20080923

34. **VALIDACION DE LIMPIEZA. Anexo 3**

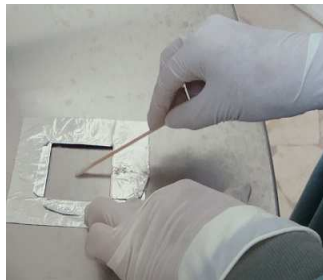
<http://www.ispch.Formato%20observacionesGuía%20de%20Validación.doc>

20080925

CAPITULO VIII

8 Anexos

ANEXO No. 1. PROCESO DE HISOPADO



FOTOGRAFÍA No. 1 HISOPADO

ANEXO No. 2. MUESTRA TOMADA DESPUES DEL HISOPADO



FOTOGRAFÍA No. 2 MUESTRA TOMADA DESPUES DEL HISOPADO

ANEXO No. 3. AGUA DEL ÚLTIMO ENJUAGUE PARA ANÁLISIS DE DETERGENTE



FOTOGRAFÍA No. 3 AGUA DEL ULTIMO ENJUAGUE

ANEXO No. 4. CROMATOGRAMA DEL ESTÁNDAR DE BENCIPENICILINA SÓDICA

D-7000 HSM: Samples Series: 1053 System: BETA.HPLC.I

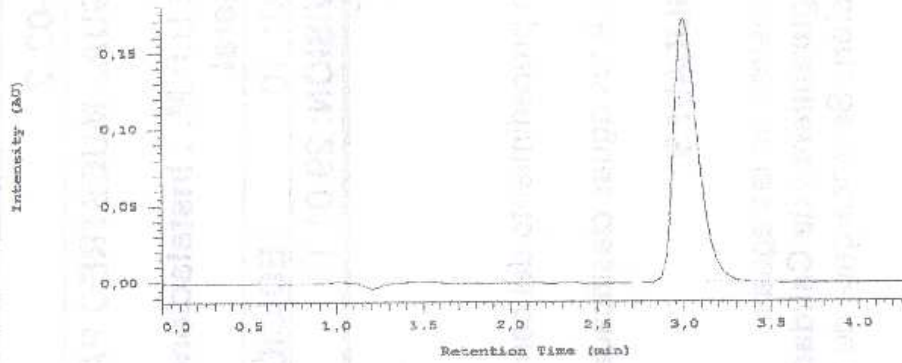
BETAPHARMA S.A.

FECHA DE ANALISIS: 18/05/10 17:44
 METODO: Penicilina G Benzatina 2008
 APLICACION: Samples
 NOMBRE DE LA MUESTRA: ESTANDAR PENICILINA G001
 Injection from this vial: 5 of 5

SERIE: 1053
 Nº DE VIAL: 1
 TIPO DE VIAL: STD1
 VOLUMEN: 20,0 ul

DESCRIPCION DE LA MUESTRA:

TIPO DE CROMATOGRAMA: HPLC Channel : 1



COLUMNA: (1) Lichrocart RP18 125x5
 DESCRIPCION DEL METODO: Análisis de Penicilina G sodica 5000000 inyectable

CUANTIFICACION DE PICOS: AREA
 METODO DE CALCULO: EXT-STD

No.	RT	Area	Conc 1 Other	Name
1	3,00	848116	65266,801	PENICILINA G.
		848116	65266,801	

Peak rejection level: 0
 TIEMPO DE RETENCIÓN To: 0,90 min

RT (min)	Name	k'	Asym	N (USP)	Res (USP)
3,00	PENICILINA G.	2,33	1,42	2242	---

RT (min)	Name	Alpha	S/N	Noise (uV)
3,00	PENICILINA G.	---	---	---

Asymmetry warning outside the range of: 0,800 to 2,000
 No. of theoretical plates warning at less than: 600
 Resolution warning at less than: 0,000
 Signal to noise ratio warning at less than: 3

ANEXO No. 5. CROMATOGRAMA DE TRAZAS DE BENCILPENICILINA SÓDICA, TOMADO DEL TUBO DE CONEXIÓN DE TOLVAS

D-7000 HSM: Samples

Series: 1054

System: BETA HPLC1

BETAPHARMA S.A.

FECHA DE ANALISIS: 18/05/10 18:18

METODO: Penicilina G Benzatina 2008

APLICACION: Samples

NOMBRE DE LA MUESTRA: Muestra limpieza tubo1

Injection from this vial: 2 of 2

SERIE: 1054

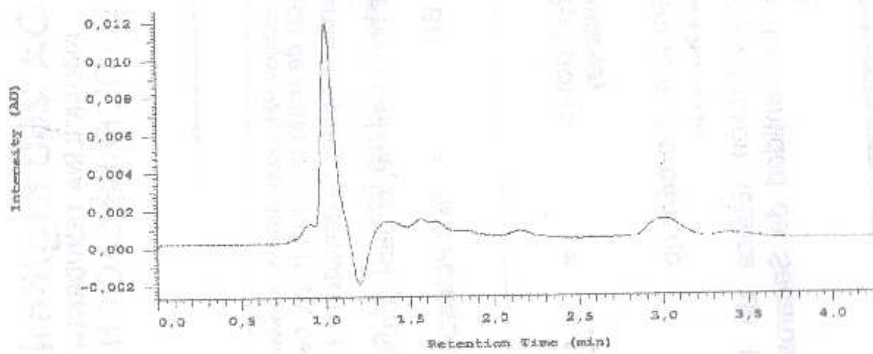
Nº DE VIAL: 2

TIPO DE VIAL: UNK

VOLUMEN: 20,0 ul

DESCRIPCION DE LA MUESTRA:

TIPO DE CROMATOGRAMA: HPLC Channel : 1



COLUMNA: (1) Lichrocart RP18 125x5

DESCRIPCION DEL METODO: Análisis de Penicilina G sodica 5000000 inyectable

CUANTIFICACION DE PICOS: AREA

METODO DE CALCULO: EXT-STD

CANTIDAD DE MUESTRA: 1

No.	RT	Area	Conc 1 UI/Vial	Name
1	3,01	6164	1,08738e+006	PENICILINA G.
2	3,39	383	0,000	
		6547	1,08738e+006	

Peak rejection level: 0

TIEMPO DE RETENCIÓN To: 0,90 min

RT (min)	Name	k'	Asym	N (USP)	Res (USP)
3,01	PENICILINA G.	2,34	1,17	1277	---

RT (min)	Name	Alpha	S/N	Noise (uV)
3,01	PENICILINA G.	---	---	---

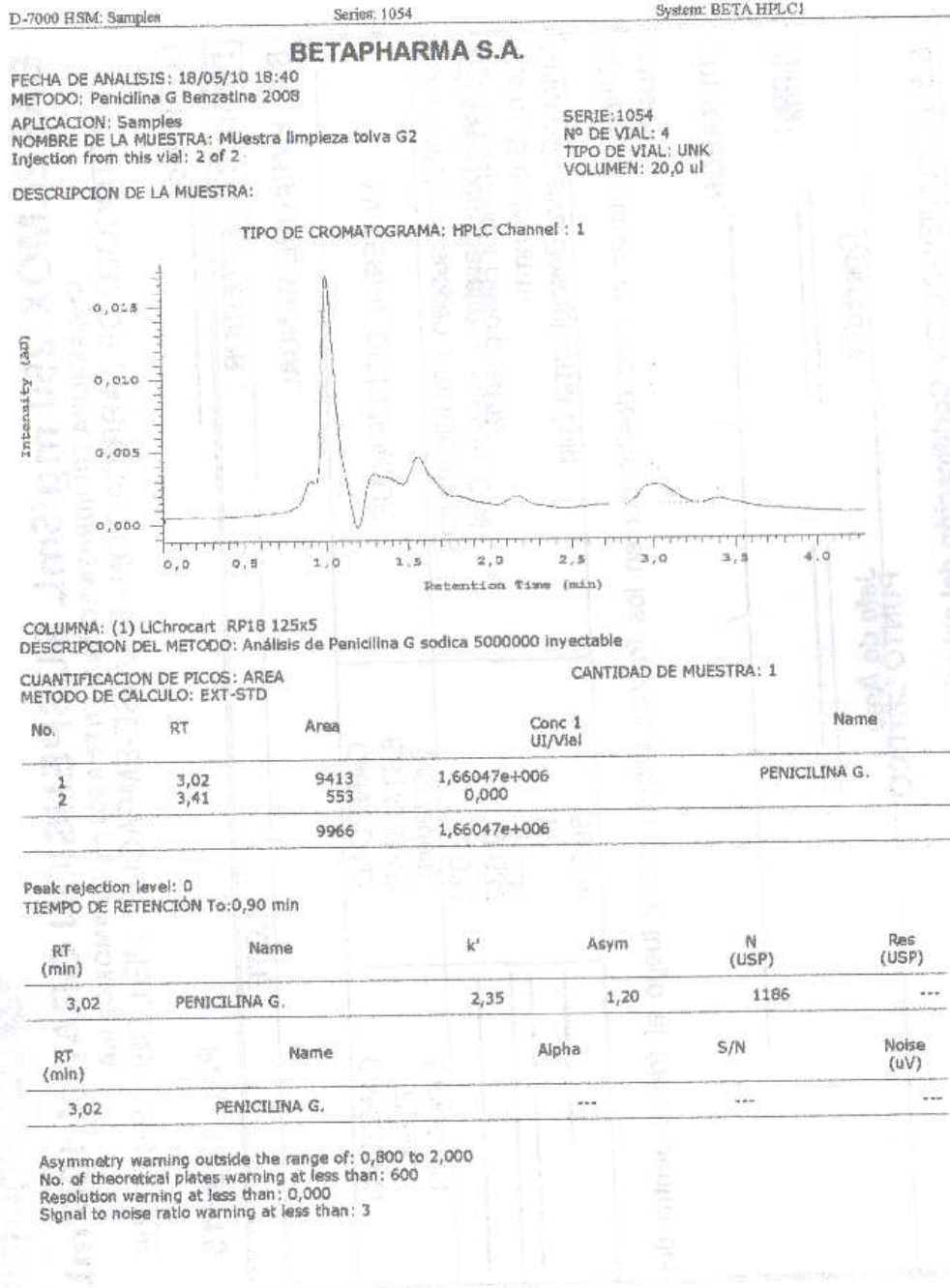
Asymmetry warning outside the range of: 0,800 to 2,000

No. of theoretical plates warning at less than: 600

Resolution warning at less than: 0,000

Signal to noise ratio warning at less than: 3

ANEXO No. 6. CROMATOGRAMA DE TRAZAS DE BENCILPENICILINA SÓDICA, TOMADO DE LA TOLVA DE DOSIFICACIÓN.



ANEXO No. 7. CROMATOGRAMA DE TRAZAS DE BENCILPENICILINA SÓDICA, TOMADO DE LA TOLVA DE ALIMENTACIÓN.

D-7000 HSM: Samples

Series: 1054

System: BETA HPLC1

BETAPHARMA S.A.

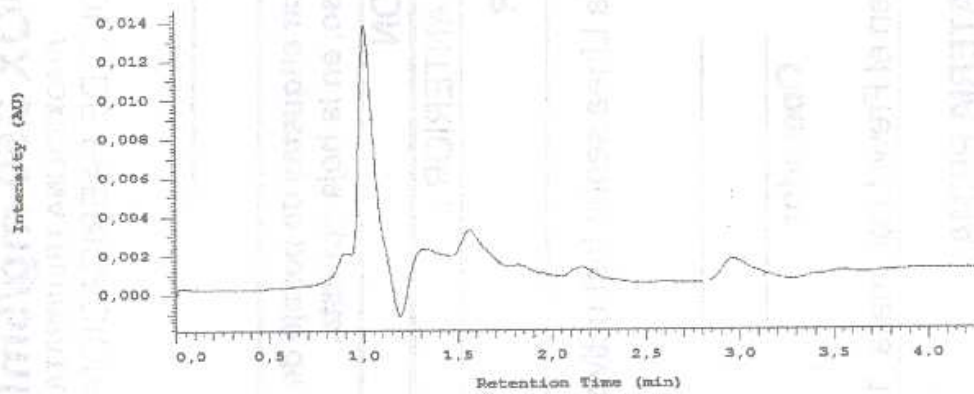
FECHA DE ANALISIS: 18/05/10 19:03
 METODO: Penicilina G Benzatina 2008

APLICACION: Samples
 NOMBRE DE LA MUESTRA: Muestra limpieza toiva p3
 Injection from this vial: 2 of 2

SERIE: 1054
 Nº DE VIAL: 6
 TIPO DE VIAL: UNK
 VOLUMEN: 20,0 ul

DESCRIPCION DE LA MUESTRA:

TIPO DE CROMATOGRAMA: HPLC Channel : 1



COLUMNA: (1) LiChrocart RP18 125x5

DESCRIPCION DEL METODO: Análisis de Penicilina G sodica 5000000 inyectable

CUANTIFICACION DE PICOS: AREA
 METODO DE CALCULO: EXT-STD

CANTIDAD DE MUESTRA: 1

No.	RT	Area	Conc 1 UI/Vial	Name
1	2,96	5388	950392,487	PENICILINA G.
		5388	950392,487	

Peak rejection level: 0

TIEMPO DE RETENCIÓN To: 0,90 min

RT (min)	Name	k'	Asym	N (USP)	Res (USP)
2,96	PENICILINA G.	2,29	---	1932	---

RT (min)	Name	Alpha	S/N	Noise (uV)
2,96	PENICILINA G.	---	---	---

Asymmetry warning outside the range of: 0,800 to 2,000
 No. of theoretical plates warning at less than: 600
 Resolution warning at less than: 0,000
 Signal to noise ratio warning at less than: 3

ANEXO No. 8. CROMATOGRAMA DEL ESTÁNDAR DE BENCILPENICILINA SÓDICA PARA OBTENER EL FACTOR DE RECUPERACIÓN.

D-7000 HSM: Samples

Series: 1050

System: BETA HPLC1

BETAPHARMA S.A.

FECHA DE ANALISIS: 18/05/10 12:36

METODO: Penicilina G 5000000 2008

APLICACION: Samples

NOMBRE DE LA MUESTRA: ESTANDAR PENICILINA G001

Injection from this vial: 6 of 5

SERIE:1050

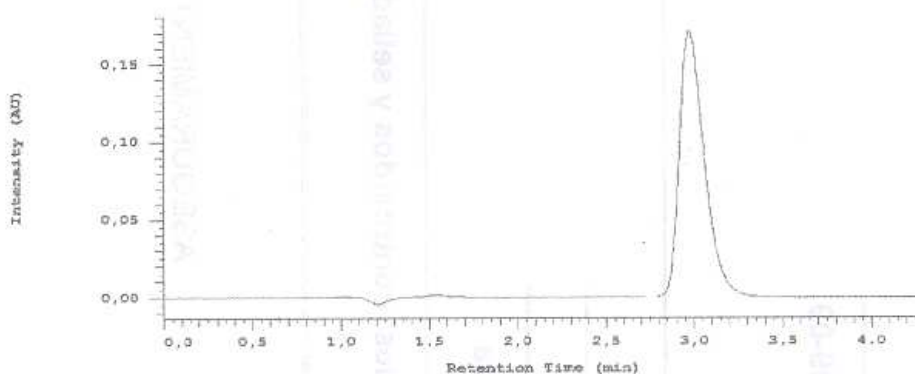
Nº DE VIAL: 1

TIPO DE VIAL: STD1

VOLUMEN: 20,0 ul

DESCRIPCION DE LA MUESTRA:

TIPO DE CROMATOGRAMA: HPLC Channel : 1



COLUMNA: (1) Lichrocart RP18 125x5

DESCRIPCION DEL METODO: Análisis de Penicilina G sodica 5000000 inyectable

CUANTIFICACION DE PICOS: AREA

METODO DE CALCULO: EXT-STD

No.	RT	Area	Conc 1 Other	Name
1	2,97	834414	160,600	PENICILINA G
		834414	160,600	

Peak rejection level: 0

TIEMPO DE RETENCIÓN To:0,90 min

RT (min)	Name	k'	Asym	N (USP)	Res (USP)
2,97	PENICILINA G	2,30	1,44	2189	---

RT (min)	Name	Alpha	S/N	Noise (uV)
2,97	PENICILINA G	---	---	---

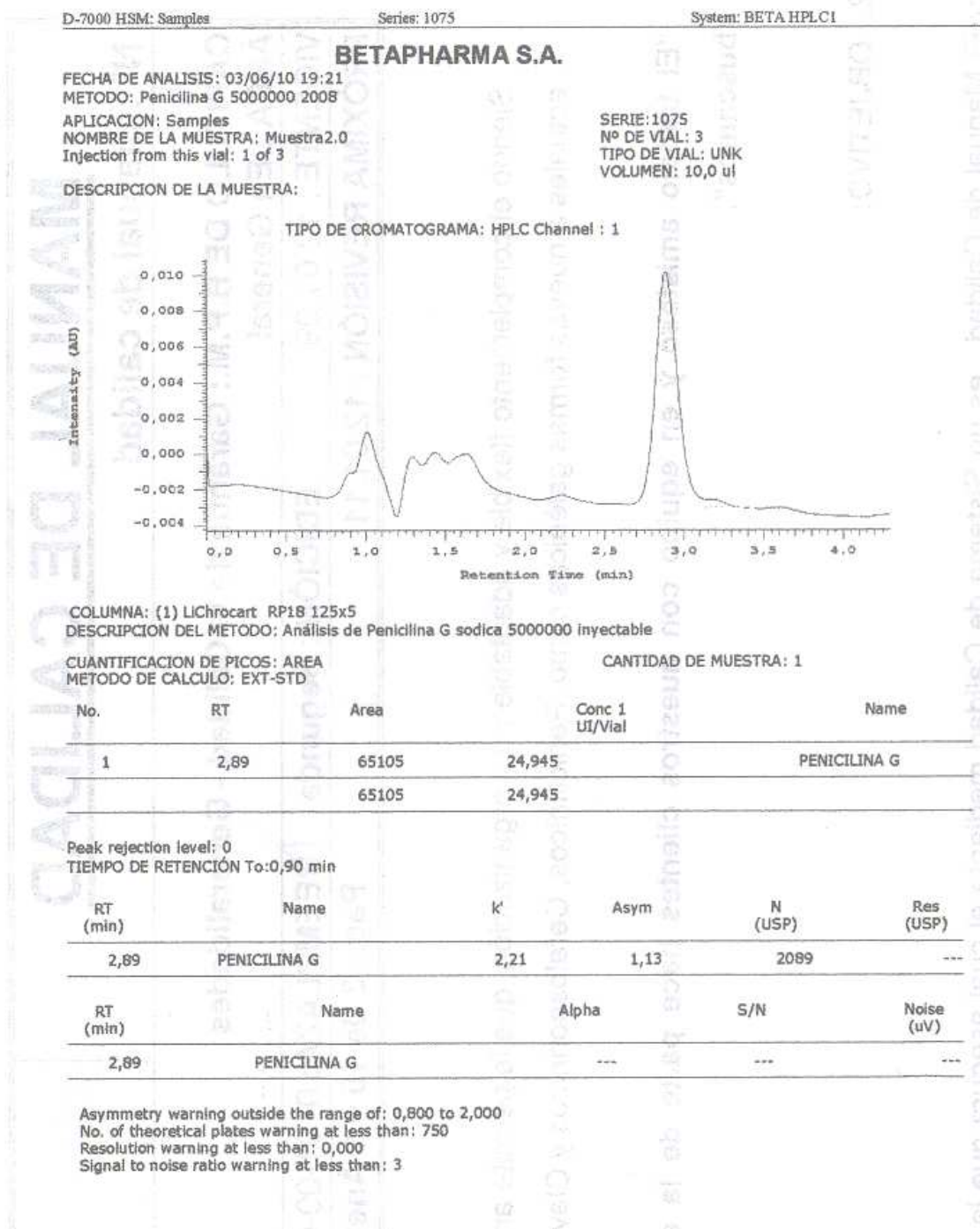
Asymmetry warning outside the range of: 0,800 to 2,000

No. of theoretical plates warning at less than: 750

Resolution warning at less than: 0,000

Signal to noise ratio warning at less than: 3

ANEXO No. 9. CROMATOGRAMA DEL FACTOR DE RECUPERACIÓN A UN VOLUMEN DE 2.5 mL. DE CONTAMINACION CON ESTANDAR DE BENCILPENICILINA SÓDICA.



ANEXO No. 10. CROMATOGRAMA DEL FACTOR DE RECUPERACIÓN A UN VOLUMEN DE 2.0 mL. DE CONTAMINACIÓN CON ESTÁNDAR DE BENCILPENICILINA SÓDICA.

D-7000 HSM: Samples

Series: 1075

System: BETA HPLC1

BETAPHARMA S.A.

FECHA DE ANALISIS: 03/06/10 19:27

METODO: Penicilina G 5000000 2008

APLICACION: Samples

NOMBRE DE LA MUESTRA: Muestra2.0

Injection from this vial: 2 of 3

SERIE:1075

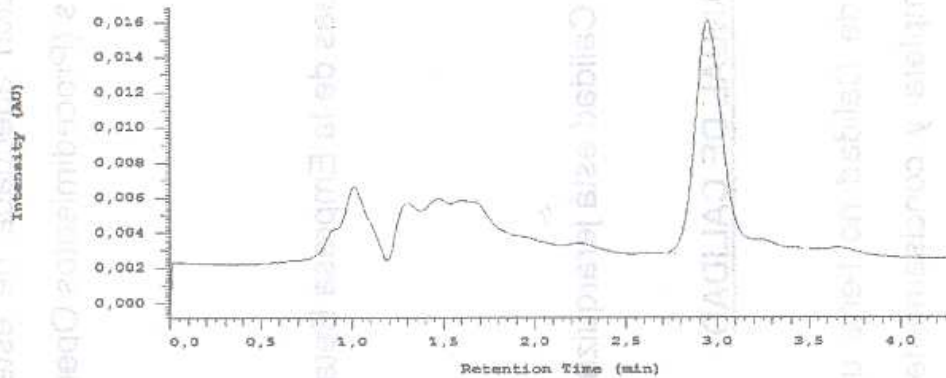
Nº DE VIAL: 3

TIPO DE VIAL: UNK

VOLUMEN: 10,0 ul

DESCRIPCION DE LA MUESTRA:

TIPO DE CROMATOGRAMA: HPLC Channel : 1



COLUMNA: (1) LiChrocart RP18 125x5

DESCRIPCION DEL METODO: Análisis de Penicilina G sodica 5000000 inyectable

CUANTIFICACION DE PICOS: AREA

CANTIDAD DE MUESTRA: 1

METODO DE CALCULO: EXT-STD

No.	RT	Area	Conc 1 UI/Vial	Name
1	2,95	71240	27,296	PENICILINA G
		71240	27,296	

Peak rejection level: 0

TIEMPO DE RETENCIÓN To:0,90 min

RT (min)	Name	k'	Asym	N (USP)	Res (USP)
2,95	PENICILINA G	2,28	1,51	1920	---

RT (min)	Name	Alpha	S/N	Noise (uV)
2,95	PENICILINA G	---	---	---

Asymmetry warning outside the range of: 0,800 to 2,000

No. of theoretical plates warning at less than: 750

Resolution warning at less than: 0,000

Signal to noise ratio warning at less than: 3

ANEXO No. 11. CROMATOGRAMA DEL FACTOR DE RECUPERACION A UN VOLUMEN DE 1.5 mL. DE CONTAMINACIÓN CON ESTÁNDAR DE BENCILPENICILINA SÓDICA.

D-7000 HSM: Samples

Series: 1075

System: BETA.HPLC1

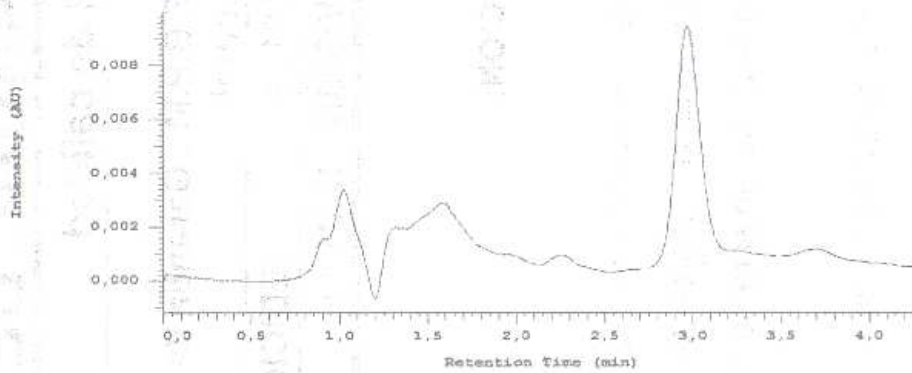
BETAPHARMA S.A.

FECHA DE ANALISIS: 03/06/10 19:16
 METODO: Penicilina G 5000000 2009
 APLICACION: Samples
 NOMBRE DE LA MUESTRA: Muestra1.5
 Injection from this vial: 3 of 3

SERIE: 1075
 Nº DE VIAL: 2
 TIPO DE VIAL: UNK
 VOLUMEN: 10,0 ul

DESCRIPCION DE LA MUESTRA:

TIPO DE CROMATOGRAMA: HPLC Channel : 1



COLUMNA: (1) LiChrocart RP18 125x5

DESCRIPCION DEL METODO: Análisis de Penicilina G sodica 5000000 inyectable

CUANTIFICACION DE PICOS: AREA
 METODO DE CALCULO: EXT-STD

CANTIDAD DE MUESTRA: 1

No.	RT	Area	Conc 1 UI/Vial	Name
1	2,97	45040	17,257	PENICILINA G
		45040	17,257	

Peak rejection level: 0

TIEMPO DE RETENCIÓN To: 0,90 min

RT (min)	Name	k'	Asym	N (USP)	Res (USP)
2,97	PENICILINA G	2,30	1,71	2204	---

RT (min)	Name	Alpha	S/N	Noise (uV)
2,97	PENICILINA G	---	---	---

Asymmetry warning outside the range of: 0,800 to 2,000
 No. of theoretical plates warning at less than: 750
 Resolution warning at less than: 0,000
 Signal to noise ratio warning at less than: 3