



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS
CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

**“VALIDACIÓN DEL PROCESO DE LIMPIEZA Y
MANUFACTURA DE UNA JALEA MULTIVITAMÍNICA, EN
EL LABORATORIO NEOFÁRMACO DEL ECUADOR”**

Trabajo de Titulación

Tipo: Trabajo Experimental

Presentado para optar por el grado académico de:

BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA

AUTORA: JESSICA ANDREA BOLAÑOS SÁNCHEZ

DIRECTOR: Bqf. DIEGO RENATO VINUEZA TAPIA, MSc.

Riobamba – Ecuador

2021

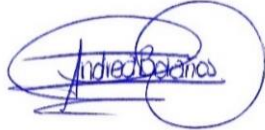
© 2021, Jessica Andrea Bolaños Sánchez

Se autoriza la reproducción total o parcial, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la cita bibliográfica del documento, siempre y cuando se reconozca el Derecho de Autor.

Yo, Jessica Andrea Bolaños Sánchez, declaro que el presente trabajo de titulación es de mi autoría y los resultados del mismo son auténticos. Los textos en el documento que provienen de otras fuentes están debidamente citados y referenciados.

Como autora asumo la responsabilidad legal y académica de los contenidos de este trabajo de titulación; el patrimonio intelectual pertenece a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

Riobamba, 27 de agosto del 2021.



Jessica Andrea Bolaños Sánchez

180484105-2

ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS
CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

El Tribunal del Trabajo de Titulación certifica que: El Trabajo de Titulación, Tipo: Trabajo Experimental: “**VALIDACIÓN DEL PROCESO DE LIMPIEZA Y MANUFACTURA DE UNA JALEA MULTIVITAMÍNICA, EN EL LABORATORIO NEOFÁRMACO DEL ECUADOR**” realizado por la señorita: **JESSICA ANDREA BOLAÑOS SÁNCHEZ**, ha sido minuciosamente revisado por los Miembros del Tribunal del Trabajo de Titulación, El mismo que cumple con los requisitos científicos, técnicos, legales, en tal virtud el Tribunal Autoriza su presentación.

	FIRMA	FECHA
Ing. Violeta Maricela Dalgo Flores Mg. PRESIDENTE DEL TRIBUNAL	 Firmado electrónicamente por: VIOLETA MARICELA DALGO FLORES	2021-08-27
Bqf. Diego Renato Vinueza Tapia MSc DIRECTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN	 Firmado electrónicamente por: DIEGO RENATO VINUEZA TAPIA	2021-08-27
Dr. Julio César Idrovo Novillo PhD MIEMBRO DE TRIBUNAL	 Firmado electrónicamente por: JULIO CESAR IDROVO NOVILLO	2021-08-27

DEDICATORIA

El presente trabajo de titulación se lo dedico con mucho amor a Dios y María Santísima por guiarme y protegerme siempre, a mis padres por su apoyo incondicional día tras día, por acompañarme en los buenos y malos momentos, por su ejemplo de fe, bondad y perseverancia, se la dedico a mis hermanos y sobrina ya que ellos se han convertido en mis mejores amigos, y en la fuente de inspiración de mi vida.

Jessica

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios y a la Virgen María por guiarme y cuidarme durante este camino con sabiduría, fortaleza y amor. A mis padres Patricio y Bertila, a mis hermanos Alejandro, Cynthia y a mi sobrina Alejandra por ser el pilar, fuerza de mi vida, gracias por creer en mí y apoyarme en los momentos buenos y más difíciles brindándome todo su amor, comprensión y compañía.

Agradezco a mis maestros quienes con su mística y vocación han sembrado en mí conocimientos valiosos que serán de gran utilidad en mi profesión, a mi Tutor Bqf. Diego Vinueza por su guía y apoyo. Al Laboratorio Neofármaco del Ecuador por abrirme sus puertas, agradezco al Bqf. Carlitos Pazmiño, a la Bqf. Melissa Fiallos, y a la Dra. Rocío Balladares por su apoyo y cada una de sus enseñanzas. A mis amigos en especial a Gabriela, Karen, Christian y Roberto, gracias por brindarme su amistad y su apoyo.

Jessica

TABLA DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE TABLAS	viii
ÍNDICE DE FIGURAS	ix
ÍNDICE DE ANEXOS	xi
RESUMEN	xii
ABSTRACT	xiii
INTRODUCCIÓN	1

CAPÍTULO I

1. MARCO TEÓRICO REFERENCIAL	4
1.1. Laboratorio Neofármaco del Ecuador	4
1.1.1. <i>Misión</i>	4
1.1.2. <i>Visión</i>	4
1.2. Validación	5
1.2.1. <i>Validación de Limpieza</i>	5
1.2.2. <i>Porcentaje de Recuperación</i>	8
1.2.3. <i>Determinación de trazas de detergente</i>	8
1.3. Contaminación cruzada	8
1.4. Salas blancas	8
1.5. Análisis microbiológico	9
1.5.1. <i>Medios de cultivo</i>	9
1.6. Análisis estadístico	10
1.6.1. <i>Índice de Capacidad</i>	10
1.7. Validación de Proceso	10
1.7.1. <i>Validación de proceso de manufactura</i>	11
1.8. Informe de validación	16
1.9. Vitaminas	16
1.9.1. <i>Vitaminas hidrosolubles</i>	16
1.9.2. <i>Vitaminas Liposolubles</i>	17
1.10. Cromatografía	17

CAPÍTULO II

2.	MARCO METODOLÓGICO	19
2.1.	Localización del estudio.....	19
2.2.	Población de estudio.....	19
2.3.	Tamaño de la muestra	19
2.4.	Equipos, materiales, reactivos.....	19
2.4.1.	<i>Análisis Físicoquímico</i>	19
2.4.2.	<i>Análisis Microbiológico</i>	21
2.5.	Técnicas y métodos.....	22
2.5.1.	<i>Ensayos Validación de Limpieza</i>	22
2.5.2.	Validación de proceso.....	29

CAPÍTULO III

3.	MARCO DE RESULTADOS, DISCUSIÓN Y ANÁLISIS	30
3.1.	Resultados de validación del proceso de limpieza, jalea multivitamínica.....	30
3.1.1.	<i>Interferencia del swab o hisopo</i>	30
3.1.2.	<i>Determinación de los límites</i>	30
3.1.3.	<i>Resultados Capacidad de Recuperación de Vitamina B2 Riboflavina</i>	31
3.1.4.	<i>Resultados Capacidad de Recuperación de Vitamina E Tocoferol</i>	32
3.1.5.	<i>Límite de detección LOD y LOQ Vitamina B2 Riboflavina</i>	34
3.1.6.	<i>Límite de detección LOD y LOQ Vitamina E Tocoferol</i>	36
3.1.7.	<i>Resultados validación de limpieza del tren de fabricación de la jalea</i>	37
3.2.	Resultados validación de proceso de manufactura, jalea multivitamínica.....	42
3.2.1.	<i>Parámetros críticos de calidad</i>	42
3.2.2.	<i>Atributos críticos de calidad</i>	44

CONCLUSIONES	57
--------------------	----

RECOMENDACIONES	58
-----------------------	----

BIBLIOGRAFÍA

ANEXOS

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1-1:	Solubilidad: basado en términos de USP.....	7
Tabla 2-1:	Toxicidad: basado en OSHA	7
Tabla 3-1:	Estados de calificación y calibración de los equipos de producción.....	13
Tabla 4-1:	Estados de calificación y calibración de los equipos de control de calidad	13
Tabla 5-1:	Estados de calificación de los sistemas de apoyo crítico.....	14
Tabla 6-1:	Estados de calificación área de producción	14
Tabla 7-1:	Parámetros críticos del proceso de manufactura jalea multivitamínica.....	14
Tabla 8-1:	Atributos críticos de calidad de la jalea multivitamínica.....	15
Tabla 1-2:	Pesos muestra de jabón neofármaco	26
Tabla 1-3:	Áreas y estándares vitamina B2.....	31
Tabla 2-3:	Áreas y estándares vitamina E	33
Tabla 3-3:	Concentración vs AUC vitamina B2.....	32
Tabla 4-3:	Coeficientes para cálculo de LOD y LOQ vitamina B2.....	35
Tabla 5-3:	Concentración vs auc vitamina E	36
Tabla 6-3:	Coeficientes para cálculo de LOD y LOQ vitamina E	36
Tabla 7-3:	Resultado de la concentración vitamina B2 en jalea multivitamínica.....	37
Tabla 8-3:	Resultado de la concentración vitamina E en jalea multivitamínica	39
Tabla 9-3:	Análisis de detergente, valores de conductividad y pH.....	40
Tabla 10-3:	Análisis microbiológico de los puntos de muestreo para validación de limpieza	41
Tabla 11-3:	Datos primarios, proceso de manufactura jalea multivitamínica.....	42
Tabla 12-3:	Tiempo y temperatura vitamina D3	43
Tabla 13-3:	Cantidad de muestra tomada para cada etapa del proceso de manufactura.....	44
Tabla 14-3:	Análisis de emulsión de vitaminas liposolubles	45
Tabla 15-3:	Análisis de dispersión de vitaminas hidrosolubles	46
Tabla 16-3:	Análisis de dispersión de vitaminas liposolubles	48
Tabla 17-3:	Análisis de mezcla final de vitaminas hidrosolubles.....	51
Tabla 18-3:	Análisis mezcla final de vitaminas liposolubles	53
Tabla 19-3:	Análisis de atributos críticos en mezcla final, envasado y sellado	56

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1-1:	Flujograma de proceso de manufactura jalea multivitamínica.....	12
Figura 1-2:	Técnica de hisopado	25
Figura 2-2:	Técnica de siembra cajas bipetri.....	29
Figura 1-3:	Interferencia del swab o hisopo	30
Figura 2-3:	Cromatograma test de recuperación vitamina B2 (riboflavina).....	32
Figura 3-3:	Cromatograma test de recuperación vitamina E (tocoferol).....	34
Figura 4-3:	Linealidad vitamina B2 riboflavina.....	35
Figura 5-3:	LOD y LOQ vitamina E (tocoferol)	35
Figura 6-3:	Linealidad vitamina E tocoferol	36
Figura 7-3:	LOD y LOQ vitamina B2 (riboflavina).....	37
Figura 8-3:	Cromatograma punto 1.6 validación de limpieza-vitaminas B2	38
Figura 9-3:	Cromatograma punto 2.2 validación de limpieza-vitaminas B2	38
Figura 10-3:	Cromatograma punto 9.3 validación de limpieza-vitaminas B2	38
Figura 11-3:	Cromatograma punto 1.1 validación de limpieza-vitaminas E	39
Figura 12-3:	Cromatograma punto 12.2 validación de limpieza-vitaminas E	40
Figura 13-3:	Cromatograma punto 16.1 validación de limpieza-vitaminas E	40
Figura 14-3:	Capacidad de proceso cadena de frío vitamina D3	43
Figura 15-3:	Cadena de frío vitamina D3.....	43
Figura 16-3:	Emulsión vitaminas liposolubles 10 minutos de mezcla.....	45
Figura 17-3:	Emulsión vitaminas liposolubles 10 minutos de mezcla.....	45
Figura 18-3:	Capacidad de proceso dispersión de vitaminas hidrosolubles 20 minutos.....	46
Figura 19-3:	Dispersión de vitaminas hidrosolubles 20 minutos	46
Figura 20-3:	Capacidad de proceso dispersión de vitaminas hidrosolubles 30 minutos.....	47
Figura 21-3:	Dispersión de tolerancia de vitaminas hidrosolubles 30 minutos	47
Figura 22-3:	Capacidad de dispersión de vitaminas liposolubles 40 minutos	47
Figura 23-3:	Dispersión de vitaminas liposolubles 40 minutos	48
Figura 24-3:	Capacidad de proceso dispersión de vitaminas liposolubles 20 minutos.....	49
Figura 25-3:	Dispersión vitaminas liposolubles 20 minutos	49
Figura 26-3:	Capacidad de proceso vitaminas liposolubles 30 minutos	49
Figura 27-3:	Dispersión vitaminas liposolubles 30 minutos	50
Figura 28-3:	Capacidad de proceso mezcla final vitaminas liposolubles 40 minutos.....	50
Figura 29-3:	Dispersión vitaminas liposolubles 40 minutos	50
Figura 30-3:	Capacidad de mezcla final vitaminas hidrosolubles 180 minutos.....	51
Figura 31-3:	Mezcla final vitaminas hidrosolubles 180 minutos	52
Figura 32-3:	Capacidad mezcla final vitaminas hidrosolubles 240 minutos	52

Figura 33-3: Capacidad de proceso mezcla final vitaminas liposolubles 300 minutos.....	52
Figura 34-3: Capacidad mezcla final vitaminas hidrosolubles 300 minutos	53
Figura 35-3: Mezcla final vitaminas hidrosoluble ^{vii} minutos	53
Figura 36-3: Capacidad de proceso vitaminas liposolubles 180 minutos	54
Figura 37-3: Mezcla final vitaminas liposolubles 180 minutos	54
Figura 38-3: Capacidad de proceso mezcla final vitaminas liposolubles 240 minutos.....	54
Figura 39-3: Mezcla final vitaminas liposolubles 240 minutos	55
Figura 40-3: Capacidad de proceso mezcla final vitaminas liposolubles 300 minutos.....	55
Figura 41-3: Mezcla final vitaminas liposolubles 300 minutos	55
Figura 42-3: Cromatograma vitaminas hidrosolubles	56
Figura 43-3: Cromatograma vitaminas liposolubles	56

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO A: EVIDENCIAS FOTOGRÁFICAS

RESUMEN

El objetivo del presente trabajo fue validar el proceso de limpieza y manufactura de jalea multivitamínica, elaborada en el laboratorio Neofármaco. En la validación de limpieza se tomaron en consideración los equipos y materiales involucrados en el tren de fabricación, en los cuales se identificaron 78 puntos críticos de muestreo, así también se establecieron dos peores casos: vitamina B2 (riboflavina) y vitamina E (tocoferol); para vitaminas hidrosolubles y liposolubles respectivamente. El análisis de limpieza se realizó mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), el agua del último enjuague de los equipos y materiales se analizó por conductimetría y pH, así también se realizó el análisis microbiológico de los puntos críticos de muestreo en los cuales no se observó crecimiento microbiano. En la validación de manufactura se identificaron diferentes puntos críticos de control en el proceso de elaboración de la jalea multivitamínica, los cuales fueron muestreados en diferentes tiempos, de tres puntos: fondo, medio y final; los cuales fueron analizadas por HPLC y volumetría, de estos resultados se realizó un análisis de capacidad de proceso, mismo que demostró que el tiempo final de mezcla de la jalea multivitamínica establecido por el laboratorio es el adecuado. En la mezcla final, se realizaron todas las pruebas de control de calidad, incluido el análisis microbiológico, encontrándose este producto dentro de los parámetros establecidos por el Laboratorio Neofármaco. En conclusión, el proceso de limpieza y manufactura de la jalea multivitamínica cumple con los criterios establecidos para su validación, es necesario realizar el estudio de lotes posteriores para asegurar un proceso de limpieza y manufactura reproducible en el tiempo.

Palabras clave: <BIOQUÍMICA>, <VALIDACIÓN DE LIMPIEZA>, <VALIDACIÓN DE MANUFACTURA>, <VITAMINA B2 (RIBOFLAVINA)>, <VITAMINA E (TOCOFEROL)>, <CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA RESOLUCIÓN (HPLC)>, <ÍNDICE DE CAPACIDAD>, <ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO>.

LEONARDO
FABIO
MEDINA
NUSTE

Firmado digitalmente por
LEONARDO FABIO MEDINA NUSTE
Nombre de reconocimiento (DN):
c=EC, o=BANCO CENTRAL DEL
ECUADOR, ou=ENTIDAD DE
CERTIFICACION DE INFORMACION-
ECIBCE, I=QUITO,
serialNumber=0000621485,
cn=LEONARDO FABIO MEDINA
NUSTE
Fecha: 2021.09.07 14:56:01 -05'00'



1521-DBRA-UTP-2021

ABSTRACT

The objective of this research was to validate the cleaning and manufacturing process of multivitamin jelly, elaborated in the Neodrug laboratory. In the cleaning validation, the equipment and materials involved in the manufacturing train were taken into consideration, in which 78 critical sampling points were identified, as well as two worst cases: vitamin B2 (riboflavin) and vitamin E (tocopherol); for water-soluble and fat-soluble vitamins respectively. The cleanliness analysis was carried out using high-performance liquid chromatography (HPLC), the water from the last rinse of the equipment and materials was analyzed by conductimetry and pH, as well as the microbiological analysis of the critical sampling points in which no microbial growth was observed. In the manufacturing validation, different critical control points were identified in the multivitamin jelly elaboration process, which were sampled at different times, from the three points: background, middle and end; which were analyzed by HPLC and volumetry, of these results a process capacity analysis was carried out, which showed that the final mixing time of the multivitamin jelly established by the laboratory is adequate. In the final mixture, all the quality control tests were carried out, including the microbiological analysis, finding this product within the parameters established by the Neodrug laboratory. In conclusion, the cleaning and manufacturing process of multivitamin jelly meets the criteria established for its validation, it is necessary to carry out the study of subsequent batches to ensure a reproducible cleaning and manufacturing process over time.

Keywords: <BIOCHEMISTRY>, <CLEANING VALIDATION>, <VALIDATION OF MANUFACTURING>, <VITAMIN B2 (RIBOFLAVIN)>, <VITAMIN E (TOCOPHEROL)>, <HIGH RESOLUTION LIQUID CHROMATOGRAPHY (HPLC)>, <CAPACITY INDEX>, <MICROBIOLOGICAL ANALYSIS>.

INTRODUCCIÓN

La vocación de la industria farmacéutica desde siempre ha sido elaborar medicamentos de calidad y con total garantía de seguridad, con el tiempo se han ido desarrollando recomendaciones e incorporando requerimientos que han evolucionado hasta una reglamentación estricta, considerando siempre la mejora continua y máximas garantías de la calidad. (EUROPEAN COMMISSION, 2015).

En la industria farmacéutica, la calidad del producto debe ser considerada durante todo el ciclo de vida: desde la elaboración de la forma farmacéutica hasta su venta (Rezquella, 2015, p.68). En el mundo más de 2000 millones de personas padecen carencia de micronutrientes causada principalmente por una alimentación escasa de vitaminas y minerales. La importancia para la salud pública de estas carencias radica en su magnitud y en sus consecuencias para la salud, especialmente en mujeres embarazadas y niños, debido a que afectan el crecimiento prenatal e infantil, el desarrollo cognoscitivo y la resistencia a las infecciones (OMS & FAO).

En América Latina, los países han implementado programas de suplementación con calcio, zinc, hierro, ácido fólico, vitamina A y micronutrientes múltiples; mediante la entrega y promoción del consumo de suplementos alimenticios con el fin de prevenir enfermedades, problemas durante el embarazo y para combatir la desnutrición infantil (FAO, 2016, p.155).

En los últimos años, el Ecuador ha reducido significativamente la tasa de desnutrición crónica, sin embargo, esta continúa siendo elevada, 23,9% en menores de 5 años, de acuerdo a la última Encuesta de Condiciones de Vida de Ecuador ECV-2014. La prevalencia de la desnutrición crónica en este grupo, implica un retraso en su desarrollo y limita que alcancen su pleno potencial mental y físico (MSP, 2018).

Los resultados confirman que las dietas en Ecuador son poco diversas y bajas en calidad nutricional, esto se debe al limitado acceso para una parte de la población (costo) a una dieta inadecuada en nutrientes y a los bajos niveles de conocimientos de dietas nutritivas y saludables, que les permita cubrir los requerimientos diarios de vitaminas y minerales (MSP, 2018).

Cuando las dietas no aportan las vitaminas y minerales necesarios para el desarrollo, prevención de enfermedades y bienestar de las personas, se utiliza la suplementación con micronutrientes para hacer frente a esta carencia (FAO, 2016, p.155).

Por medio de los programas de suplementación se aportan micronutrientes específicos que no están disponibles como parte de la dieta habitual o cuando estos son necesarios en mayor cantidad (FAO, 2016, p.155).

Con el nombre de vitaminas, se designa a una serie heterogénea de compuestos orgánicos, biológicamente muy activos e imprescindibles para mantener las funciones metabólicas y un crecimiento normal, se clasifican básicamente en dos grandes grupos, según sean solubles en agua; vitaminas hidrosolubles (B1, B2, B6, B12, C) o en solventes orgánicos; vitaminas liposolubles (D, E, K y A) (Vitoria, 2015, p.324).

Una alimentación rica en vitaminas y minerales promueve el crecimiento, el desarrollo y el funcionamiento normal del cuerpo (FDA, 2020). En base a lo anterior expuesto, en Ecuador, el Laboratorio Farmacéutico NEOFÁMARCO Cía. Ltda., ha visto la necesidad de demostrar mediante estudios de validación que sus procesos de limpieza y manufactura de la Jalea Multivitamínica cumplen con los criterios de calidad establecidos en normativa por los entes regulatorios, en pro de disminuir y /o eliminar el peligro de alguna contaminación cruzada.

La validación es una parte esencial de las buenas prácticas, incluidas las buenas prácticas de fabricación (BPF) y las buenas prácticas clínicas (BPC). Por tanto, es un elemento del sistema de calidad farmacéutica. La validación, como concepto, incorpora la calificación y debe aplicarse durante el ciclo de vida de: un producto, proceso, método, sistema, equipo o utilidad (WHO, 2019, p.121).

Es fundamental asegurar la limpieza de los equipos involucrados en la fabricación de los productos con el objetivo de evitar una posible contaminación cruzada (Araújo, et al., 2018).

OBJETIVOS

General

Validar el proceso de limpieza y manufactura de una Jalea Multivitamínica, en el Laboratorio NEOFÁRMACO del Ecuador.

Específicos

- Determinar en base a un estudio de peor caso la o las vitaminas tanto hidrosolubles y liposolubles, para la evaluación de la eficacia y capacidad del método de limpieza en cuanto a la remoción de compuestos activos, agentes de limpieza y fuentes de contaminación microbiana en el tren de fabricación de la jalea multivitamínica.
- Establecer un flujograma del proceso de manufactura de la jalea multivitamínica donde se evidencien los parámetros y atributos críticos de control (PCC) a ser evaluados durante la validación de proceso.
- Ejecutar los ensayos fisicoquímicos y microbiológicos necesarios para demostrar que los parámetros críticos de control de proceso, así como los atributos críticos de control de producto cumplen con los criterios de aceptación esperados, garantizando a su vez la calidad del producto final.
- Demostrar mediante un análisis de capacidad de proceso que los ítems evaluados para cada uno de los ensayos descritos cumplen con las especificaciones establecidas evidenciando que el proceso de manufactura se encuentra controlado.

CAPÍTULO I

1. MARCO TEÓRICO REFERENCIAL

1.1. Laboratorio Neofármaco del Ecuador, Neofármaco Cía. Ltda.

Neofármaco es una Empresa Farmacéutica ambateña comprometida con la calidad, integridad, profesionalismo, honestidad y respeto, ha venido garantizando la eficacia y la seguridad de sus productos desde el año 1969 con precios razonables para la población (Neofármaco, 2020).

Al cuidado de la salud, Neofármaco del Ecuador Neofármaco Cía. Ltda., cuenta con una brillante trayectoria de 52 años en el mercado farmacéutico ecuatoriano. Se elaboran medicamentos y cosméticos ampliamente aceptados por el cuerpo médico y sus pacientes, mereciendo un especial reconocimiento por su calidad y éxito terapéutico. Con grandes marcas establecidas y reconocidas en el mercado nacional e internacional (Neofármaco, 2020).

1.1.1. Misión

“Proveer a la población nacional e internacional medicamentos, productos naturales procesados de uso medicinal y cosméticos, de alta calidad seguridad y eficacia y a un costo asequible; contando con procesos e insumos adecuados y controlados, personal altamente calificado, tecnología y servicios de vanguardia que aseguran la calidad durante todo el ciclo de vida del producto” (Neofármaco, 2020).

1.1.2. Visión

“Alcanzar el liderazgo en la industria farmacéutica en base a la innovación de la cartera de nuevos productos respaldado con los puntos de venta ubicados estratégicamente en todo el país, con el apoyo de personal especializado y altamente motivado por su filosofía de trabajo en equipo, compromiso con la calidad, venta y servicios; buscando permanentemente el desarrollo integral y equitativo del talento humano a través del bienestar y progreso de todo el personal que hacemos esta industria farmacéutica” (Neofármaco, 2020).

1.2. Validación

Según las Buenas Prácticas de Manufactura todas las etapas de fabricación de los medicamentos deben ser validadas y controladas para asegurar y garantizar que el producto cumple con las especificaciones y reglamentos establecidos (Rezquella, 2015, p. 15).

La validación es la recolección y evaluación de datos durante el ciclo de vida de un producto, proporciona evidencia científica documentada (WHO, 2019, p.123).

Es un programa definido que, en combinación con los métodos de producción de rutina y las técnicas de control de calidad, proporciona una garantía documentada de que un sistema está funcionando según lo previsto con sus especificaciones (Agalloco & Carleton, 2008, p. 2).

La validación es una parte esencial de las buenas prácticas, incluidas las buenas prácticas de fabricación (BPF) y las buenas prácticas clínicas (BPC). Por tanto, es un elemento del sistema de calidad farmacéutica, debe aplicarse durante el ciclo de vida de; un producto, proceso, método, sistema, equipo o utilidad (WHO, 2019, p.121). La validación debe realizarse en base al protocolo de validación definido con anterioridad; el cual debe incluir procedimientos y criterios de aceptación para todas las características, los resultados deben documentarse en un informe de validación (WHO, 2016, p.6).

1.2.1. Validación de limpieza

Programa documentado que proporciona con un alto grado de seguridad que un proceso específico producirá una forma farmacéutica de calidad, establece evidencia documentada que el método usado limpia el equipo a niveles predeterminados y consistentemente de los activos, excipientes, agentes de limpieza y fuentes de contaminación (Ercolano, 2018, p. 3).

La validación de limpieza asegura que el procedimiento de limpieza es eficiente, excluye la “contaminación cruzada” entre diferentes productos o diferentes lotes del mismo producto (Haider & Asif, 2010, p.9). “Constituye un elemento de suma importancia en la producción de medicamentos, siendo parte esencial de la garantía y calidad de manufactura del producto farmacéutico” (López y Pierre, 2005, p. 2)

1.2.1.1. Ciclo de limpieza

- **Pre-enjuague:** Se realiza con agua potable o purificada para remover la mayoría de los residuos, siempre que sea posible se debe usar agua a altas temperaturas y presión para aumentar la solubilidad del excipiente o principio activo y de esta forma ayudar a la remoción (Ercolano, 2018, p.9).
- **Post-enjuague:** Se realiza con agua potable o purificada; remueve las trazas de detergente y residuos.
- **Enjuague final:** Con agua purificada, agua caliente; o a temperatura ambiente. En la etapa final del procedimiento de limpieza es necesario remover los restos de agentes de limpieza, se requiere el testeo del contaminante y del agente de limpieza (Ercolano, 2018, p. 09).

1.2.1.2. Métodos de limpieza

Limpieza manual: Es la aplicación de una acción mecánica por parte de un operario sobre una superficie, equipo o material; se utilizan herramientas y agentes de limpieza (Rezquella, 2015, p 27). Esta limpieza depende de la responsabilidad de los operarios, es por ello que se debe capacitar y brindar un reentrenamiento riguroso a los operarios con el propósito de llevar a cabo una limpieza correcta (McLaughlin, et. al. 2005, p.127).

Según Haider & Asif, 2010, en ocasiones el diseño y la construcción de los equipos hacen que la limpieza manual sea una necesidad, es por ello que, para mantener un buen control sobre la limpieza manual, se deben regular como mínimo los siguientes parámetros: capacitación del operador, POES de limpieza, buen examen visual del equipo, programas de control de cambios.

Limpieza semiautomática: Se realizan operaciones manuales y automáticas, la intervención de personal es reducida, pero indispensable para el buen desarrollo del procedimiento de limpieza, puede ser necesario que un operario active el sistema o las distintas etapas de un ciclo de limpieza accionando los botones de control para poner en marcha las sucesivas fases de limpieza o preparando soluciones de detergente con la concentración correcta para que un equipo de lavado funcione (Devaux, 2018 p.5).

Limpieza automática: Procedimiento de limpieza que no requiere la intervención humana con excepción de la puesta en marcha del ciclo, de la carga de un equipo de autolavado o de la toma de muestras de control) (Devaux, 2018 p.5).

1.2.1.3. Tipos de limpieza automática; Sistema CIP y COP

El sistema CIP; implica la limpieza en la ubicación permanente de los equipos ya que estos no se pueden mover de su lugar debido a su tamaño (Haider & Asif, 2010, p.2). El transporte hacia y desde el área de lavado, la identificación de los componentes, el potencial de contaminación cruzada durante la transferencia y el almacenamiento antes de su uso hacen que la tarea del COP sea más desafiante que el CIP. Sin embargo, el uso de sistemas de lavado automatizados para COP reduce las diferencias entre CIP y COP de manera significativa, debido a la reproducibilidad de los resultados (Haider & Asif, 2010, p.2).

1.2.1.4. Peor caso

Es una condición o un conjunto de condiciones alrededor de los límites superior o inferior de los parámetros de operación del proceso y circunstancias, dentro del procedimiento normalizado de operación (PNO), que tiene la mayor probabilidad de que el producto o proceso falle, en comparación con las condiciones ideales (WHO, 2019, p.124).

El “peor caso” se determina teniendo en cuenta la solubilidad del principio activo, su toxicidad (Fugate y LaTart, 2005), dosis terapéutica y su dificultad para ser removido de acuerdo a la experiencia de los operarios encargados de la limpieza (Nishihara, 2014).

Tabla 1-1: Solubilidad según la USP

Término Descriptivo	Partes de disolvente requeridas para 1 parte de soluto
Muy soluble	Menos de 1
Fácilmente soluble	De 1 a 10
Soluble	De 10 a 30
Moderadamente soluble	De 30 a 100
Poco soluble	De 100 a 1000
Muy poco soluble	De 1000 a 10 000
Insoluble o insoluble	Mayor que o igual a 10 000

Fuente: USP 37, p.6, 2014.

Realizado por: USP 37, 2014.

Tabla 2-1: Toxicidad: basado en OSHA

Clasificación	Descripción	LD50mg/Kg (oral, ratas)
1	No-Tóxico	≥ 1678
2	Tóxico	168 a 1677
3	Altamente Tóxico	11 a 167
4	Extremadamente Tóxico	1.1 a 10
5	Súper Tóxico	≤ 1.0

Fuente: Nishihara, 2014.

Realizado por: Nishihara, 2014.

1.2.1.5. Límite de detección y límite de cuantificación (LOD y LOQ)

LOD y LOQ son parámetros que se emplean para explicar la concentración más pequeña de un analito que se puede medir de manera confiable mediante un procedimiento analítico (Mohamad, 2018, p. 1).

1.2.2. Porcentaje de recuperación

Se realiza con el objetivo de verificar que la concentración del analito (peor caso) inoculado sobre una placa de acero inoxidable puede ser recuperado al momento de muestrear los puntos críticos de los equipos involucrados en el tren de fabricación de la forma farmacéutica, se considera que este ensayo es aceptable cuando se obtiene un porcentaje mayor a 70%.

1.2.3. Determinación de trazas de detergente

Se debe analizar el último enjuague que se realiza a los equipos en el proceso de limpieza, para identificar si existen trazas de detergente. Existen numerosas técnicas empleadas entre ellas están la medición de pH y conductividad (McLaughlin, et. al. 2005, p.127).

1.2.3.1. Conductividad

La conductividad del agua está relacionada con la concentración de sales en disolución, cuya disociación genera iones capaces de transportar la corriente eléctrica (Solís, et al., 2018).

1.3. Contaminación cruzada

Contaminación de materia prima, producto intermedio, o producto acabado, con otro material de partida o producto durante la producción, es necesario identificar las posibles fuentes de contaminación con el fin de evitar que el producto elaborado esté libre de microorganismos y sea seguro para la población (Informe 32, p.8).

1.4. Salas blancas

Según el Servicio de Acreditación Ecuatoriano SAE, 2018 “salas blancas” o “salas limpias”, son un instrumento imprescindible en determinados procesos de producción e investigación en la industria farmacéutica. Las salas blancas están construidas con el fin de minimizar la introducción, generación y retención de partículas, la temperatura, humedad y presión son controladas, independientemente de las condiciones exteriores y el proceso de producción llevado a cabo (García, 2018, p.32).

Entre los métodos para evaluar la efectividad de la limpieza tenemos la toma de muestras de los equipos, materiales y superficies limpiadas y la verificación de la ausencia de principios activos, excipientes, agentes de limpieza y microorganismos, por ende, se debe disponer de un protocolo de limpieza descriptivo para indicar el tipo de muestras que se van a obtener (Haider & Asif, 2010: p.9).

El método de muestreo se lo puede llevar a cabo mediante la utilización de hisopos, enjuague o extracción directa, según corresponda, para detectar residuos tanto insolubles como solubles. Los métodos de muestreo utilizados deberían poder medir cuantitativamente los niveles de residuos que quedan en las superficies del equipo después de la limpieza (Haider & Asif, 2010: p.9).

1.5. Análisis microbiológico

El análisis microbiológico es parte fundamental del programa de validación de limpieza. El recuento de los microorganismos permite conocer la calidad microbiológica de las zonas de producción, y permite examinar el cumplimiento de las especificaciones reglamentarias (WHO, 2012, p.1).

Todos los equipos, materiales y superficies que entran en contacto con la materia prima, producto intermedio y final deben considerarse para el análisis microbiológico, debido a su potencial para actuar como una posible fuente de contaminación microbiológica (Nassani, 2005, p. 45)

1.5.1. Medios de cultivo

Los medios de cultivo proporcionan un entorno con condiciones apropiadas, es decir nutrientes, pH, temperatura, aireación, concentración de sales; los cuales permiten la proliferación de los diferentes microorganismos (Jawetz, et al., 2011. p.65). Los medios de cultivo por lo general comprenden un agar, una fuente de carbono y una fuente de material biológico sometido a degradación enzimática (Jawetz, et al., 2011. p.42).

1.5.1.1. Clasificación de los medios de cultivo

Medios no selectivos: Permiten el crecimiento de diversas bacterias, este medio es importante para aislar bacterias desconocidas en una muestra como ejemplo tenemos el agar sangre y agar chocolate (Jawetz, et al., 2011. p.42).

Medios selectivos: Se utilizan estos medios de cultivo para aislar bacterias específicas ya que reducen las bacterias irrelevantes en una muestra, al contener sustancias como: azida de sodio; permite el crecimiento de bacterias grampositivas, sales biliares; para el crecimiento de bacterias gramnegativas, colistina y ácido nalidíxico; inhibe el crecimiento de bacterias gram negativas, ejemplos de estos medios de cultivo selectivos son el agar MacConkey y el agar sangre CNA (Jawetz, et al., 2011. p.42).

1.5.1.2. Ejemplos medios de cultivo

Agar PCA: Este medio de cultivo se emplea para el recuento microbiano en leches, carnes, productos alimenticios en general, productos farmacéuticos, productos cosméticos y cualquier tipo de muestra. Está constituido por peptona de caseína la cual le aporta nutrientes, extracto de levadura como sustrato vitamínico y glucosa como fuente energética (CULTIMED. Manual Básico de Microbiología, p. 78).

Agar MacConkey: Este medio de cultivo contiene peptonas que aportan nutrientes para el crecimiento selectivo y diferencial de bacterias Gram negativas (Serrano y Gutiérrez, 2018).

Agar Sabouraud: Medio de cultivo sólido que contiene peptona y dextrosa como nutrientes, su alto contenido de glucosa y su pH ácido que oscila entre 5 y 6 favorece para aislar e identificar hongos patógenos y saprófitos (Serrano y Gutiérrez, 2018).

Agua de Peptona: Se emplea como diluyente en muestras de alimentos, aguas y diferentes muestras, para realizar la prueba del Indol en aquellos microorganismos capaces de producirlo. En usos generales se puede emplear para el cultivo de una gran variedad de microorganismos, siempre y cuando no presenten parámetros particulares (CULTIMED. Manual Básico de Microbiología, p. 73).

1.6. Análisis estadístico

1.6.1. Índice de capacidad

El índice de capacidad de un proceso suministra información numérica de cuánto se ajusta el proceso a los límites de especificación establecidos para un producto, se debe obtener una muestra de datos tomados en el momento de la inspección, los cuales deben cumplir dos condiciones: que se hayan tomado de un proceso que esté bajo control y que estas se ajusten a una distribución normal (Mosquera & Mosquera, 2011).

1.7. Validación de proceso

La validación de proceso se encarga de establecer evidencia documentada que proporciona un alto grado de seguridad de que un proceso específico como la fabricación de medicamentos producirá de manera consistente un producto que cumpla con sus especificaciones y características de calidad predeterminadas (Nash & Wachter, 2003: p. 17).

1.7.1. Validación de proceso de manufactura

Recopilación y evaluación de datos, desde la etapa de diseño del proceso hasta la comercialización de un producto, establece evidencia científica de que un proceso es capaz de entregar continuamente un producto farmacéutico terminado, cumpliendo sus especificaciones predeterminadas y atributos de calidad establecidos por entes regulatorios y el laboratorio farmacéutico que los produce (WHO, 2019, pp.193).

1.7.1.1. Calificación

Acción por la que se comprueba que un área, sistema o equipo funciona correctamente y produce realmente los resultados previstos para los que fue diseñado, la calificación va de la mano con la validación (ANMAT, 2018, p. 49). Previo a la validación es necesario realizar la calificación de los equipos involucrados en el tren de fabricación de la forma farmacéutica:

a- "Calificación del Diseño" (DQ): Verificación documentada de aquellas actividades que definen las especificaciones operacionales y funcionales del equipo o instrumento y las pautas establecidas por el proveedor, basándose en el uso previsto del equipo o instrumento (Red PARF, 2010).

b- "Calificación de Instalación" (IQ): Ejecución de pruebas para asegurar que los equipos estén instalados correctamente y operan de acuerdo con las especificaciones establecidas para lo que fue diseñado (Red PARF, 2010).

c- "Calificación operacional o de funcionamiento" (OQ): Comprobar mediante evidencia documentada que el equipo o instrumento se desempeña según lo planeado en todos los rangos de operación predeterminados (Red PARF, 2010).

d- "Calificación de desempeño" (PQ): Evidencia documentada de que el equipo o instrumento y sistemas auxiliares, comunicados entre sí, funcionan de forma efectiva y reproducible según el método de proceso y especificaciones (ANMAT, 2018, p. 82).

1.7.1.2. Tipos de validación de proceso

Validación prospectiva: Se realiza previo al uso comercial del equipo o instrumento, se debe disponer de un protocolo de validación. Este tipo particular de validación de proceso se realiza normalmente en relación con el desarrollo de nuevas formas farmacéuticas y sus procesos de fabricación (Nash & Wachter, 2003).

Validación retrospectiva: Este tipo de validación se realiza para aquellos productos en los cuales el proceso de fabricación es estable, se toman en consideración los datos históricos de prueba en proceso o del producto final (Nash & Wachter, 2003).

Validación concurrente: Se tiene en consideración las pruebas de producto final de la producción actual, esta validación proporciona evidencia documentada la cual demuestra que el proceso de manufactura está en un estado de control (Nash & Wachter, 2003).

Revalidación: Es necesario realizar este tipo de validación en las siguientes circunstancias:

1. Cambio en un principio activo o excipiente (generalmente se refiere a materias primas).
2. Sustitución o cambio de una pieza crítica del equipo.
3. Cambio en una instalación o planta de producción (generalmente ubicación).
4. Incremento o disminución significativa del tamaño del lote.
5. Lotes sucesivos que no cumplen con los criterios establecidos de producto y proceso. (Nash & Wachter, 2003).

1.7.1.3. Proceso de manufactura de jalea multivitamínica

El proceso de manufactura de la jalea multivitamínica, inicia en el área de pesaje-producción en la cual se cuantifican las materias primas a ser utilizadas, posteriormente se trasladan al área de semisólidos y se da inicio a su elaboración, una vez finalizado este proceso se envía una muestra al área de control de calidad para sus respectivos análisis, luego la forma farmacéutica se traslada al área de empaque y cuarentena para su posterior comercialización.

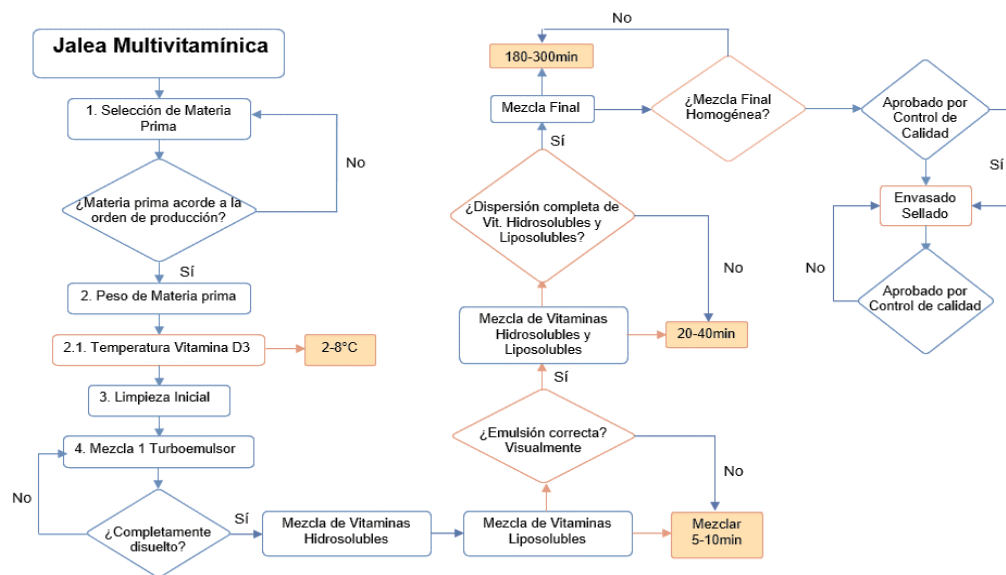


Figura 1-1. Flujograma de proceso de manufactura jalea multivitamínica con sus PCC.

Realizado por: Bolaños Jessica, 2021.

1.7.1.4. Estado de calificación de equipos, áreas y sistemas de apoyo crítico usados en la fabricación de la jalea multivitamínica

El proceso de manufactura de la jalea multivitamínica, trae consigo el uso de instalaciones, equipos adecuados, así también sistemas de apoyo crítico.

A. Equipos producción

Tabla 3-1: Estados de calificación y calibración de los equipos de producción

Nombre del equipo	Calificación			
	DQ	IQ	OQ	PQ
CABINA				
Turboemulsor	√	√	√	√
Envasadora GGM	√	√	√	√
Balanza Mettler Toledo	√	√	√	√
Balanza de Plataforma	√	√	√	√

Fuente: Matriz de Calificación de Equipos, Laboratorio Neofármaco del Ecuador.

Realizado por: Baños, Jessica. 2021.

B. Equipos control de calidad

Tabla 4-1: Estados de calificación y calibración de los equipos de control de calidad

Equipo / Instrumento	Fecha de Última Calibración	Calificación			
		DQ	IQ	OQ	PQ
Balanza Analítica	Enero 2021	√	√	√	√
Pipeta electrónica	Mayo 2019	√	√	√	√
Estufa	Enero 2021	√	√	√	√
pHmetro	Enero 2021	√	√	√	√
Conductímetro	Enero 2021	√	√	√	√
HPLC	Octubre 2019	√	√	√	√
Bomba de vacío	Febrero 2020	√	√	√	√
Autoclave Vertical	Octubre 2020	√	√	√	√
Balanza de precisión	Diciembre 2021	√	√	√	√
Cabina de Flujo Laminar	N/A	√	√	√	√
Estufa Incubadora	Enero 2021	√	√	√	√

Fuente: Protocolo de limpieza Jalea Multivitamínica, Laboratorio Neofármaco del Ecuador.

Realizado por: Bolaños Jessica, 2021.

C. Sistemas de apoyo crítico

Tabla 5-1: Estados de calificación de los sistemas de apoyo crítico

Sistema de Apoyo Crítico	Calificación			
	DQ	IQ	OQ	PQ
Agua Purificada	√	√	√	√
Aire y Ventilación	√	√	√	√
Aire Comprimido	√	√	√	√

Fuente: Matriz de Calificación de Equipos, Laboratorio Neofármaco del Ecuador.

Realizado por: Bolaños Jessica, 2021.

D. Áreas de producción

Tabla 6-1: Estados de calificación área de producción

ÁREA:	Calificación			
CABINAS	DQ	IQ	OQ	PQ
SEMISÓLIDOS	√	√	√	√

Fuente: Matriz de Calificación de Equipos, Laboratorio Neofármaco del Ecuador.

Realizado por: Bolaños Jessica, 2021.

1.7.1.5. Parámetros críticos de calidad

Los parámetros de proceso influyen directamente en un atributo crítico de calidad, es por ello que mencionados parámetros deben ser monitoreados para garantizar un producto con las especificaciones de calidad deseada, en el desarrollo de fármacos y la validación, los parámetros críticos de proceso (CPPs) y su control son cruciales (Pharmaceutical Technology, 2013). Los parámetros críticos establecidos para la Jalea Multivitamínica son: temperatura y tiempo.

Tabla 7-1: Parámetros críticos del proceso de manufactura jalea multivitamínica

PRODUCTO/ API	ETAPA DEL PROCESO	PARÁMETRO CRÍTICO						
		t	°T	V	F.C.	N.º M	P	CC
Jalea Multivitamínica	CADENA DE FRÍO VITAMINA D3	√	√	-	-	-	-	-
	EMULSIÓN VITAMINAS LIPOSOLUBLES	√	-	-	-	-	-	-
	DISPERSIÓN DE VITAMINAS HIDROSOLUBLES Y LIPOSOLUBLES	√	-	-	-	-	-	-
	MEZCLA FINAL	√	-	-	-	-	-	-
	ENVASADO-SELLADO	-	-	-	-	-	-	-

Fuente: Protocolo de validación de proceso de Manufactura de Jalea Multivitamínica, Laboratorio Neofármaco del Ecuador.

Realizado por: Bolaños Jessica, 2021.

1.7.1.6. Atributos críticos de calidad

Estos atributos hacen referencia usualmente al producto terminado o producto intermedio, también pueden encontrarse en la materia prima. Son aquellas características que luego de un análisis de riesgo resultan necesariamente ser controladas (García, et al., 2015).

Tabla 8-1: Atributos críticos de calidad de la jalea multivitamínica

PRODUCTO / API	ETAPA	ATRIBUTOS CRÍTICOS DE CALIDAD													
		AO	pH	ρ	Dur.	P/ V	Des	Vis	Her.	%H	Ext	Val	Dis	UC	AM
JALEA MULTIVITA -MÍNICA	EMULSIÓN VITAMINAS LIPOS.	√	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	DISPERSIÓN DE VITAMINAS HIDROS Y LIPOS.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	√	-	-	√
	MEZCLA FINAL	√	√	√	-	-	-	√	-	-	-	√	-	-	√
	ENVASADO- SELLADO	-	-	-	-	√	-	-	√	-	-	-	-	-	-

Fuente: Protocolo de validación de proceso de Manufactura de Jalea Multivitamínica, Laboratorio Neofármaco del Ecuador.

Realizado por: Bolaños Jessica, 2021.

Análisis Microbiológico: La contaminación microbiana en la industria farmacéutica es un problema grave ya que puede ocasionar procesos infecciosos en los pacientes, estos problemas son reducidos al máximo mediante programas de limpieza que garanticen un producto inocuo y seguro para la población (Aversa., et. al, p.40).

Análisis organoléptico: En este análisis se ejecutan varios ensayos, mediante el uso de los sentidos, con el objetivo de evaluar las propiedades y atributos de un producto (Reglero, 2011).

Densidad: Este ensayo puede llevarse a cabo en sustancias o mezclas, generalmente se expresa en g/mL e indica el volumen que ocupa una determinada cantidad de materia (UNAM, 2008).

Hermeticidad: El cierre o sellado correcto de los productos que contienen diferentes formas farmacéuticas, así como en dispositivos médicos se verifica mediante esta prueba, generalmente se utiliza azul de metileno (FEUM, 2014).

pH: La medida de pH tiene como propósito determinar la concentración de los iones hidrógeno que se encuentran en una disolución (Alméciga y Muñoz, 2013).

Valoración: Mediante este ensayo se puede determinar el porcentaje de principio activo presente en una forma farmacéutica por unidad de dosificación, es así que este análisis es uno de los más ejecutados en la industria farmacéutica (Martínez, 2010, p.20).

Viscosidad: Es la propiedad del fluido en movimiento, por la cual éste ofrece resistencia a tensiones de cortadura, es la relación entre el esfuerzo cortante aplicado a diferentes revoluciones por minuto (Guillem., et al, 2017).

1.8. Informe de validación

Es el documento final de la validación en el cual se evidencian los resultados, evaluación y conclusiones de la validación ejecutada (WHO, 2019, p.123).

1.9. Vitaminas

Son micronutrientes esenciales, imprescindibles para llevar una vida saludable ya que pueden ayudar o revertir el riesgo de desarrollar determinadas enfermedades (Pibernat y Rius, 2015). Las vitaminas participan en diversas funciones bioquímicas del organismo, generalmente no pueden ser sintetizadas por el organismo es por ello que deben estar presentes en la dieta (Bender, et al., 2016).

1.9.1. Vitaminas hidrosolubles

Tiamina (vitamina B1): Vitamina esencial para el crecimiento y el desarrollo normal del cuerpo, ayuda al funcionamiento adecuado del corazón, sistema nervioso y digestivo, ayuda a convertir los carbohidratos y grasas en energía (Drugbank, 2005).

Riboflavina (vitamina B2): Es necesaria para la formación y respiración de los glóbulos rojos, producción de anticuerpos, regula el crecimiento y la reproducción, esencial para la salud de la piel, uñas, cabello y salud en general, participa en la regulación de la tiroides (Drugbank, 2005).

Nicotinamida (Vitamina B3): Contribuye en el metabolismo de los hidratos de carbono, proteínas y grasas, importante en la producción de neurotransmisores, así también ayuda a mejorar la circulación de la sangre (Pibernat y Rius, 2015).

Pridoxina (Vitamina B6): Vitamina importante en el metabolismo de proteínas, contribuye en la formación de eritrocitos o glóbulos rojos (Pibernat y Rius, 2015). Necesaria para el funcionamiento normal de varios sistemas biológicos del cuerpo (Drugbank, 2005).

Ácido ascórbico (Vitamina C): Presenta un alto poder antioxidante y participa en la desintoxicación del hígado, contribuye al transporte de oxígeno e hidrógeno, también ayudar a la absorción del hierro, producción de colágeno y prevención de resfriados (Pibernat y Rius, 2015).

1.9.2. Vitaminas liposolubles

Retinol palmitato (Vit. A): Importante para el funcionamiento correcto del sistema inmunológico, juega un papel vital en la visión, la diferenciación epitelial, crecimiento, reproducción, desarrollo óseo, hematopoyesis y desarrollo del cerebro (Drugbank, 2005).

Colecalciferol (Vit. D3): Es una forma de vitamina D, se utiliza en el tratamiento de enfermedades como el raquitismo refractario, el hipoparatiroidismo y la hipofosfatemia familiar, así como la osteoporosis y la enfermedad renal crónica (Drugbank, 2005).

Tocoferol (Vit. E): Actúa como antioxidante ya que ayuda a proteger a las células contra daños causados por radicales libres, estimula el sistema inmunológico con el fin de combatir los virus y bacterias, ayuda a la circulación sanguínea ya que evita la formación de coágulos (National Institutes of Health, 2020)

1.10. Cromatografía

1.10.1. Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)

La cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) es un principio de medida que permite separar los componentes de una muestra (analitos) en función de su distribución entre dos fases inmiscibles entre sí: una fase estacionaria (un sólido o un líquido adsorbido sobre un soporte sólido) y una fase móvil (un líquido). En este tipo de cromatografía, para que tenga lugar el proceso físico-químico de separación, la muestra es inyectada en el seno de la fase móvil, en la que es soluble, e impulsada a una elevada presión a través de una columna que contiene la fase estacionaria (Bonnin, et al., 2017).

1.10.1.1. Cromatógrafo de líquidos

Consta de un recipiente que contiene la fase móvil, una bomba para el paso de la fase móvil a través del sistema a alta presión, un inyector para introducir la muestra en la fase móvil, una columna cromatográfica, un detector y un dispositivo de recolección de datos (USP, 2014, p.380).

1.10.1.2. Columna cromatográfica

Están rellenas de fase estacionaria, incluye columnas de acero inoxidable, con recubrimiento interno y poliméricas, su longitud y diámetro intervienen en la separación de los componentes, estas separaciones se dan por procesos de partición, adsorción o intercambio iónico según el tipo de fase estacionaria empleada, la fase móvil está constituida por un disolvente o la mezcla de ellos (USP, 2014, p.380).

CAPÍTULO II

2. MARCO METODOLÓGICO

2.1. Localización del estudio

El estudio se realizó en el área de producción y control de calidad del Laboratorio Neofármaco del Ecuador, Neofármaco Cía. Ltda, ubicado en la ciudad de Ambato, provincia de Tungurahua.

2.2. Población de estudio

La población de estudio la conformaron muestras del proceso manufactura de la Jalea Multivitamínica, así también muestras recolectadas después de la limpieza de los equipos, materiales y superficies involucradas en el tren de fabricación de mencionada forma farmacéutica.

2.3. Tamaño de la muestra

Tanto para parámetros y atributos críticos de calidad el tamaño de las muestras fue diferente; en la Tabla 11-1 se observa la cantidad de muestra tomada para cada etapa del proceso de manufactura de la Jalea Multivitamínica. Para la validación de limpieza se consideran todos los puntos críticos de muestreo establecidos en el protocolo de limpieza de la Jalea Multivitamínica.

2.4. Equipos, materiales reactivos

2.4.1. *Análisis fisicoquímico*

A. Equipos

- Balanza Analítica
- Bomba de vacío (Equipo de filtración)
- Conductímetro
- Estufa
- HPLC (Cromatógrafo Líquido de alta Resolución)
- pHmetro
- Pipeta electrónica
- Sonicador

B. Materiales

- Balones de aforo 10mL
- Balones de aforo 25mL
- Balones de aforo 50mL
- Balones de aforo 100mL
- Filtros de jeringa de 0,22um
- Puntas para pipeta electrónica 500uL
- Puntas para pipeta electrónica 2,25mL
- Puntas para pipeta electrónica 5mL
- Vasos de Precipitación 100mL
- Vasos de Precipitación 250mL
- Vasos de Precipitación 500mL
- Vasos de Precipitación 1L
- Probetas de 100mL
- Probetas de 500mL
- Probetas de 1L
- Pesamuestras
- Hisopos para muestreo de limpieza
- Placas de muestreo de 100cm²
- Tubos de ensayo
- Gradillas
- Tapas para balones de aforo
- Goteros
- Guantes
- Mascarillas
- Cofia
- Mandil
- Zapatones

C. Reactivos

- Agua grado HPLC
- Acetonitrilo grado HPLC
- Ácido Hexanosulfónico
- Ácido Orto fosfórico
- Trietilamina
- Metanol grado HPLC
- Etanol

2.4.2. Análisis microbiológico

A. Equipos

- Autoclave
- Cámara de flujo laminar
- Estufa de Incubación
- Balanza Analítica
- Baño María

B. Materiales

- Probeta volumétrica 100mL
- Probeta volumétrica 500mL
- Vasos de precipitación 500mL
- Vasos de precipitación 1L
- Cajas bipetri
- Hisopos estériles
- Placa de muestreo de 100cm²
- Tubos de ensayo
- Parafilm
- Algodón
- Gradilla
- Guantes
- Mascarillas
- Mandil

C. Reactivos

- Agar MacConkey
- Agar Sabouraud
- Agar PCA
- Agua de Peptona

2.5. Técnicas y métodos

2.5.1. Ensayos validación de limpieza

2.5.1.1. Determinación de la superficie total de los equipos

Medir los equipos e instrumentos utilizados en el tren de fabricación de la Jalea Multivitamínica. Calcular cada una de sus áreas y sumarlas; para obtener la superficie total.

2.5.1.2. Caracterización del hisopo

La presente prueba se realiza con el objetivo de aprobar hisopos que cumplan los requerimientos mínimos para ser utilizados en la validación de métodos de limpieza en los que se realizan dos pruebas siendo la primera la capacidad de absorción.

Materiales

- Hisopos
- Balanza analítica equipada con un dispositivo de impresión.
- Gradilla para tubos de ensayo
- Tubos de ensayo.
- Agua purificada
- Disolvente que se utilizará para saturar el hisopo:
- Vitaminas Hidrosolubles (Agua grado HPLC, Acetonitrilo, Metanol)
- Vitaminas Liposolubles (Metanol Acetonitrilo 60:40, Etanol)

2.5.1.3. Capacidad de absorción del Hisopo. Procedimiento

1. Pesar individualmente 10 hisopos secos no utilizados.
2. Sumergir cada hisopo en el disolvente.
3. Retirar el hisopo del disolvente, mantener hasta que se detenga el goteo.
4. Pesar individualmente los 10 hisopos saturados y calcular la capacidad de absorción del hisopo.
5. Repetir el mismo procedimiento utilizando agua purificada en lugar del disolvente y calcular la capacidad de absorción de agua del hisopo.

2.5.1.4. Interferencia del swab o hisopo

Vitaminas hidrosolubles

1. Colocar un hisopo seco no utilizado en tubos de ensayo, cada uno de los cuales contiene uno de los siguientes disolventes:
 - a. Fase Móvil (Buffer Fosfato pH 2: Metanol 85:15)
 - b. Metanol
2. Sonicar por 30 segundos.
3. Repetir el procedimiento con 2 hisopos adicionales para cada disolvente.
4. Analizar el solvente mediante los métodos analíticos que se utilizarán para determinar el ingrediente activo y el agente limpiador, respectivamente, y calcular la respuesta de interferencia del hisopo, que se tendrán en cuenta en la determinación analítica.

Criterios de Aceptación:

- No debe cambiar el color del hisopo.
- La durabilidad del hisopo no muestra fibras de sedimentación o desprendimientos durante el hisopado
- La capacidad de solvente o agua de extracción no es menor al volumen del solvente necesario para disolver al analito residual de interés.

2.5.1.5. Ensayos para el muestreo del analito

En el caso de la validación de limpieza para los equipos que se utilizan en la fabricación de la Jalea Multivitamínica se analizan trazas de Vitamina B2 (Riboflavina), Vitamina E (Tocoferol) y trazas de detergente para lo cual se usaran dos técnicas de muestreo siendo el hisopado para los principios activos y el lavado para el detergente.

A. Determinación de los límites

Límite del factor de seguridad (L1), para la Jalea Multivitamínica se calcula mediante la siguiente fórmula:

L1(1ppm)

$$L1(1ppm) = \frac{1 \frac{mg}{Kg} \times TL (Kg) \times 100 \text{ cm}^2}{SE (\text{cm}^2) \times V(\text{mL})}$$

Donde:

TL: Tamaño del lote

100: Superficie de muestreo

SE: Superficie total en contacto con el principio activo

V: Volumen del solvente empleado en el hisopado

Cantidad máxima permitida de contaminante

$$L2 = \frac{LTD \times 100 \times Wb \times Ss \times R}{D \times Wt \times Se}$$

Donde:

LTD: Dosis terapéutica más baja (mg)

Wb: Tamaño del lote (g)

D: Dosis máxima diaria (unidades)

Wt: Peso de la unidad de dosis (g)

R: Factor de recuperación

Se: Superficie en contacto con el principio activo (producto)

2.5.1.6. Test de recuperación de vitamina B2-riboflavina

El objetivo de esta prueba es determinar la fiabilidad del método de muestreo y tener en cuenta la pérdida debido a la limitación de muestreo. Este ensayo se realiza para el ingrediente activo que en este caso es la Vitamina B2 Riboflavina.

Materiales

-Solvente: Fase móvil (Buffer Fosfato pH 2: Metanol 85:15)

-Ingrediente activo del producto a validar para la limpieza: Vitamina B2 Riboflavina

-Hisopos limpios

Superficie plana de acero Inoxidable 316 de 10x10cm.

Reactivos

-Agua grado HPLC

-Ácido Hexanosulfónico grado HPLC

-TEA (Trietilamina)

-Metanol grado HPLC

-Acetonitrilo grado HPLC

Procedimiento

Preparación de la fase móvil: Colocar 2,85 mL de Trietilamina y 3,135 g de Ácido Hexanosulfónico en un 1500 mL de Agua grado HPLC y ajustar con Ácido Orto fosfórico gota a gota hasta pH 2.

Preparación de estándares 0,0505 g/mL: Pesar 100 mg de Vitamina B2 Riboflavina 5 fosfato, colocar en un balón volumétrico de 100 mL para la primera dilución agregar 50 mL de Agua grado HPLC, disolver y aforar con metanol, tomar una alícuota de 0,505 en un balón de 10 mL; aforar con fase móvil.

Tomar una alícuota de 5 mL y transferirla a la placa de acero inoxidable (10 x 10 cm) cuidando que no se salga de los bordes y se esparza uniformemente, por triplicado.

Dejar secar completamente la placa, protegido de la luz.

Usar un hisopo humedecido con fase móvil, muestrear la superficie de la placa.

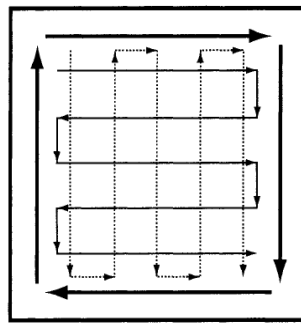


Figura 1-2: Técnica de hisopado.

Realizado por: Gil Bismuth y Shosh Neuman, 2000.

1. Transferir cada hisopo a un tubo de ensayo de vidrio previamente etiquetado, que contenga 5 mL de Fase Móvil, proteger de la contaminación externa.
2. Sonicar por 2 minutos, retirar el hisopo, filtrar por filtro de 0.22 μm de tamaño de poro y colocar en viales HPLC.
3. El valor de recuperación de muestreo es la relación entre los valores medidos y los valores esperados.

2.5.1.7. Test de recuperación de vitamina E tocoferol

El objetivo de esta prueba es determinar la fiabilidad del método de muestreo y tener en cuenta la pérdida debido a la limitación de muestreo. Este ensayo se realiza para el ingrediente activo.

Materiales

- Solvente: Fase móvil (Metanol: Acetonitrilo 60:40)
- Ingrediente activo del producto a validar para la limpieza: Vitamina E Tocoferol
- Hisopos limpios
- Superficie plana de acero Inoxidable 316 de 10x10cm

Reactivos

- Agua grado HPLC
- Metanol grado HPLC
- Acetonitrilo grado HPLC
- Etanol

Procedimiento

- Preparación de la fase móvil: Colocar 120mL de Metanol y 80mL de Acetonitrilo, mezclar.
- Preparación de estándares 0,0505 g/mL: Pesar 100 mg de Vitamina Tocoferol, colocar en un balón volumétrico de 100mL para la primera dilución agregar 50mL de Etanol, disolver y aforar con etanol, tomar una alícuota de 0,505 g/mL en un balón de 10mL; aforar con fase móvil.
- Tomar una alícuota de 5mL y transferirla a la placa de acero inoxidable (10 x 10 cm) cuidando que no se salga de los bordes y se esparza uniformemente, por triplicado.
- Dejar secar completamente la placa.
- Usar un hisopo humedecido con Fase Móvil, muestrear la superficie de la placa aplicando el método de muestreo con hisopos, observar en la Figura 2-2: Técnica de hisopado.
- Transferir cada hisopo a un tubo de ensayo de vidrio previamente etiquetado, que contenga 5mL de Etanol, proteger de la contaminación externa.
- Sonicar por 2 minutos, retirar el hisopo, filtrar por filtro de 0.22 µm de tamaño de poro y colocar en viales HPLC.
- El valor de recuperación es la relación entre los valores medidos y los valores esperados.

2.5.1.8. Detección del detergente. Preparación del estándar

En este ensayo se utilizarán diferentes concentraciones: 5 ppm. 7,5 ppm. 10 ppm. 12,5 ppm. 15 ppm. 20 ppm. 50 ppm. 100 ppm, de detergente Jabón Líquido Neofarmaco.

Tabla 1-2: Pesos muestra de jabón Neofármaco

Ppm	Peso en gramos
5	0,050
7,5	0,075
10	0,100
12,5	0,125
15	0,150
20	0,200
50	0,500
100	1

Fuente: Protocolo de validación de limpieza Jalea Multivitamínica

Realizado por: Bolaños, Jessica, 2021

- Colocar agua purificada hasta la mitad, sonicar durante 10 minutos y aforar agua purificada.
- Tomar una alícuota de 1mL en un balón de 10mL aforar con agua purificada.
- Tomar una alícuota de 1mL en un balón de 10mL aforar con agua purificada.
- Medir la conductividad el pH

2.5.1.9. Cálculo de la concentración del principio activo en los puntos de muestreo

ND: No detectado

$$P. A \text{ (mg)} = \frac{A_m}{A_{Std}} \times ([Std]) \times V(\text{mL})$$

Donde:

Am: Área de la muestra

AStd: Área del estándar

[Std]: Concentración del estándar (Corrección con pureza)

V (mL): Volumen del medio de recuperación (mL)

$$[Std] = \frac{Std \times \text{Pureza Std}}{100\%}$$

2.5.1.10. Muestreo de superficies

La validación de limpieza se enfoca en la identificación de Vitamina B2 (Riboflavina) y Vitamina E (Tocoferol) para vitaminas hidrosolubles y liposolubles respectivamente consideradas como el peor caso y el análisis microbiológico se realiza en los equipos y materiales utilizados en el tren de fabricación de la Jalea Multivitamínica.

Muestreo Microbiológico

- Preparar agua de peptona, para 160 tubos de ensayo siendo un total de 1600mL
- Transferir 10mL de agua de peptona en cada tubo de ensayo, esterilizar a 120 °C durante 15 min a una presión de 15 Psi, cubrir los tubos con papel Parafilm.
- Usar hisopos estériles y de mango largo.
- Rotular los tubos con cada uno de los puntos a muestrear.
- Sumergir los hisopos en los tubos que contienen agua de peptona, el tiempo de contacto del hisopo con el agua de peptona debe ser de un mínimo de 5 minutos, presionar ligeramente en la pared del tubo con un movimiento de rotación para quitar el exceso de diluyente.
- Colocar la plantilla de acero inoxidable (10cm x 10cm) sobre la superficie a muestrear, en las superficies que no sea posible colocar la plantilla se debe realizar un muestreo considerando un área similar a la anterior mencionada.
- Realizar el muestreo para que el muestreo se realice en la superficie.
- Colocar el hisopo en el tubo que contiene el agua de peptona, romper la parte del hisopo que estuvo en contacto con los guantes del muestreador y sellar los tubos con papel Parafilm.
- Transportar las muestras al área de microbiología en un Cooler para su respectivo análisis.

2.5.1.11. Análisis microbiológico

El procedimiento para la evaluación microbiológica se efectuará conforme al POE-NCC-002 Procedimiento General de Microbiología de Neofármaco, en donde se describe paso a paso los equipos, materiales, medios de cultivo y procedimiento para ejecutar el análisis de superficies.

-Preparación de medios de cultivo.

La preparación de los medios de cultivo se realizó con base de las instrucciones establecidas en el POE-NCC-007 “Control de Calidad de Medios de Cultivo” del Laboratorio Neofármaco.

Cantidad para un total de 100 cajas bipetri

Agar PCA (Plate Cunt Agar)

Pesar 23,5g de Agar PCA y diluir en 100mL de agua destilada y esterilizar a 121 °C por 15 minutos a 15 PSI. En la cámara de flujo laminar colocar el medio estéril en que cada una de las cajas bipetri. Agrupar las cajas correspondientes al mismo medio de cultivo y refrigerar.

Agar Saboraud

Pesar 65,5g de Agar PCA y diluir en 100mL de agua destilada y esterilizar a 121 °C por 15 minutos a 15 PSI. En la cámara de flujo laminar colocar el medio estéril en que cada una de las cajas bipetri. Agrupar las cajas correspondientes al mismo medio de cultivo y refrigerar hasta su uso.

Agar MacConkey

Pesar 50g de Agar PCA y diluir en 100mL de agua destilada y esterilizar a 121 °C por 15 minutos a 15 PSI. En la cámara de flujo laminar colocar el medio estéril en que cada una de las cajas bipetri. Agrupar las cajas correspondientes al mismo medio de cultivo y refrigerar.

-Siembra

Muestras de limpieza validación de limpieza

Colocar las cajas bipetri a usarse en la cámara de flujo laminar, etiquetar las cajas con el día de siembra, nombre del agar y punto de muestreo.

Siguiendo las técnicas asépticas retirar el papel Parafilm del tubo de ensayo que contiene la muestra y eliminar el exceso de solución del hisopo por las paredes del tubo de ensayo. Tomar una alícuota con la pipeta automática y realizar la siembra.

La siembra se realizará en el orden: Agar PCA, Agar MacConkey y Agar Saboraud. Terminada la siembra, colocar en la incubadora los medios de cultivo de Agar PCA y MacConkey a 37 °C, las cajas con Agar Saboraud se deben colocar cajas de metal.

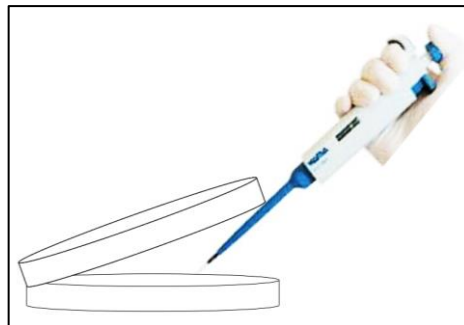


Figura 2-2: Técnica de siembra cajas bipetri.

Realizado por: Bolaños, Jessica 2021.

2.5.2. Validación de proceso

2.5.2.1. Muestreo de producto en proceso

Se realiza un muestreo de los parámetros críticos de calidad a diferentes tiempos de mezcla del fondo, medio y final.

2.5.2.2. Análisis fisicoquímico y valoración

Conforme a la metodología de análisis de la Jalea Multivitamínica IA-CC-039, establecido por el Laboratorio Neofármaco, y que actualmente se encuentra validado, el método de análisis para la jalea es cromatografía líquida de alta resolución y titulación.

2.5.2.3. Análisis microbiológico

El procedimiento para la evaluación microbiológica se efectuará conforme al POE-NCC-002 Procedimiento General de Microbiología de Neofármaco. La OMS menciona que los métodos analíticos deben validarse antes de realizar la validación de la limpieza, para los análisis de la Jalea Multivitamínica se trabajó con un método analítico validado, mismo que presenta precisión, linealidad, robustez y selectividad.

CAPÍTULO III

3. MARCO DE RESULTADOS, DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

3.1. Resultados validación de proceso de limpieza, jalea multivitamínica

3.1.1. Interferencia del swab o hisopo



Figura. 1-3 Interferencia del swab o hisopo.

Realizado por: Bolaños, Jessica, 2021.

En la figura 1-3 se observa el resultado de la interferencia del swab o hisopo y se evidencia que no hay cambio de coloración del hisopo, así también no se presentan fibras de sedimentación o desprendimiento después de la sonicación, es decir el hisopo a utilizarse cumple con los criterios necesarios para el muestreo.

3.1.2. Determinación de los límites

Para el ensayo de capacidad de recuperación se prepararon estándares por triplicado a una concentración de 0.0505 mg/mL tanto para la vitamina B2 (riboflavina) y vitamina E (tocoferol), es así que sobre la superficie de cada placa de acero inoxidable 10 x 10 cm se inocula 5mL de cada vitamina de tal forma que la placa quede totalmente cubierta, cuando la placa está completamente seca se muestrea con un hisopo previamente hidratado en 5mL de fase móvil y se inyecta en el HPL para su análisis.

Bismuth & Neuman mencionan que el valor total del rendimiento de muestreo de los hisopos no debe ser inferior al 70%.

3.1.3. Resultados capacidad de recuperación de vitamina B2 riboflavina

[Std]= Peso en mg Std/Factor dilución mL

$$[\text{Std}] = \frac{\text{Peso (mg)}}{\text{Factor dilución (mL)}}$$

$$[\text{Std}] = \frac{100\text{mg}}{1980.1980 \text{ mL}}$$

$$[\text{Std}] = 0,0505 \text{ mg/mL}$$

Tabla 1-3: Áreas y estándares vitamina B2

Áreas estándares	Áreas muestras
684,288	502,488
731,979	528,984
736,049	530,168
$\bar{x} = 717,4387$	$\bar{x} = 520,5467$

Fuente: Informe validación de limpieza, Laboratorio Neofármaco del Ecuador.

Realizado por: Bolaños, Jessica, 2021.

Cálculo concentración muestra

$$[\mathbf{m}] = \frac{A_m}{A_{\text{Std}}} \times \frac{[\text{Std}]}{100\%} \times P_{\text{Std}}$$

Donde:

Am: Área muestra

Astd: área estándar

[] Std: Concentración del estándar

PStd: Pureza del estándar (101,07%)

$$[\mathbf{m1}] = \frac{502,488}{717,4387} \times \frac{0,0505 \text{ mg/mL}}{100\%} \times 101,07\% = 0,0357 \text{ mg/mL}$$

$$[\mathbf{m2}] = \frac{528,984}{717,4387} \times \frac{0,0505 \text{ mg/mL}}{100\%} \times 101,07\% = 0,0376 \text{ mg/mL}$$

$$[\mathbf{m3}] = \frac{530,168}{717,4387} \times \frac{0,0505 \text{ mg/mL}}{100\%} \times 101,07\% = 0,0377 \text{ mg/mL}$$

Cálculo porcentaje de recuperación

$$\%R = \frac{m}{[\text{Std}]} \times 100$$

$$\%R1 = \frac{0,0357}{0,0505} \times 100 = 70,6931\%$$

$$\%R2 = \frac{0,0376}{0,0505} \times 100 = 75,2000\%$$

$$\%R3 = \frac{0,0377}{0,0505} \times 100 = 75,4000\%$$

$$\bar{R} = 73,7644\%$$

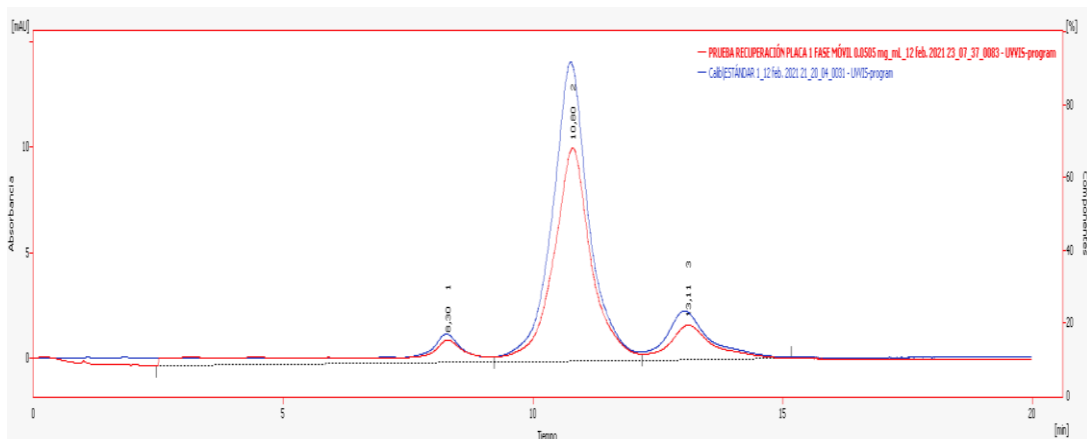


Figura 2-3: Cromatograma test de recuperación vitamina B2 (riboflavina).

Realizado por: Bolaños, Jessica, 2021.

La capacidad de recuperación de las Vitaminas Hidrosolubles; Vitamina B2 (Riboflavina) fue de 73,7644%, valor mayor a 70%, en la Figura 2-3 se aprecian los cromatogramas del estándar y la muestra de Vitamina B2 a una concentración de 0,0505 mg/mL.

3.1.4. Resultados capacidad de recuperación de vitamina E-tocoferol

[Std]= Peso en mg Std/Factor dilución mL

$$[\text{Std}] = \frac{\text{Peso (mg)}}{\text{Factor dilución (mL)}}$$

$$[\text{Std}] = \frac{100\text{mg}}{1980.1980 \text{ mL}}$$

$$[\text{Std}] = 0,0505 \text{ mg/mL}$$

Tabla 2-3: Áreas y Estándares Vitamina E

Áreas estándares	Áreas muestras
351,505	318,562
346,278	321,471
358,164	305,138
$\bar{x} = 351,982$	$\bar{x} = 315,070$

Fuente: Informe Validación de limpieza, Laboratorio Neofármaco del Ecuador.

Realizado por: Bolaños, Jessica, 2021.

Cálculo concentración muestra

$$[m] = \frac{A_m}{A_{Std}} \times \frac{[Std]}{100\%} \times P_{Std}$$

Donde:

A_m : Área muestra

A_{Std} : área estándar

[Std]: Concentración del estándar

P_{Std} : Pureza del estándar (97,26%)

$$[m1] = \frac{318,562}{351,9823} \times \frac{0,0505 \text{ mg/mL}}{100\%} \times 97,26\% = 0,0445 \text{ mg/mL}$$

$$[m2] = \frac{321,471}{351,9823} \times \frac{0,0505 \text{ mg/mL}}{100\%} \times 97,26\% = 0,0449 \text{ mg/mL}$$

$$[m3] = \frac{305,138}{351,9823} \times \frac{0,0505 \text{ mg/mL}}{100\%} \times 97,26\% = 0,0426 \text{ mg/mL}$$

Cálculo porcentaje de recuperación

$$\%R = \frac{m}{[Std]} \times 100$$

$$\%R1 = \frac{0,0445}{0,0505} \times 100 = 88,1168 \%$$

$$\%R2 = \frac{0,0449}{0,0505} \times 100 = 88,9109\%$$

$$\%R3 = \frac{0,0426}{0,0505} \times 100 = 84,3564\%$$

$$\bar{R} = 87,1280\%$$

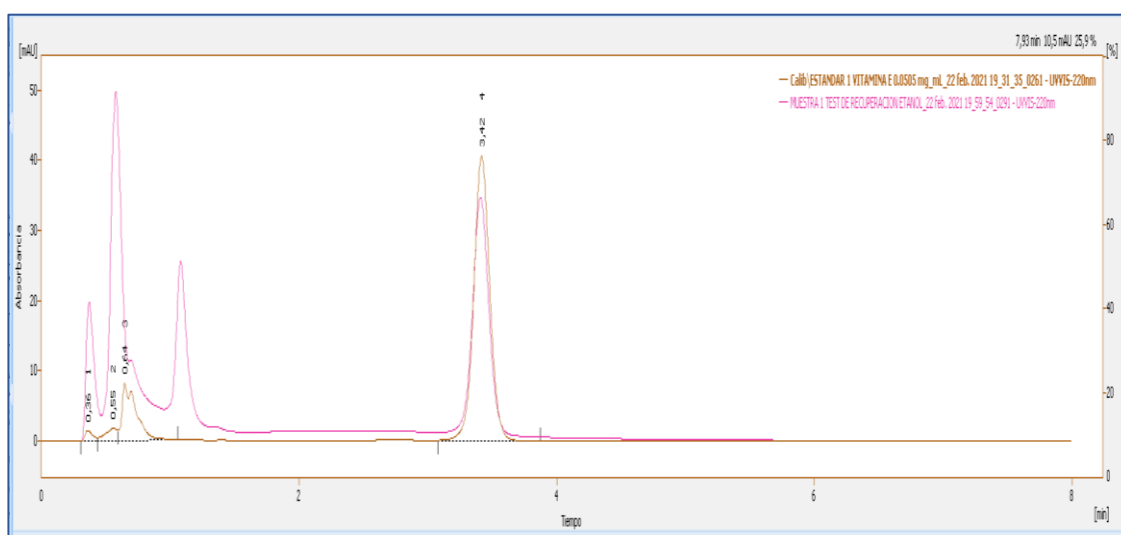


Figura 3-3: Cromatograma test de recuperación vitamina E (tocoferol).

Realizado por: Bolaños, Jessica, 2021.

La capacidad de recuperación de las vitaminas liposolubles; vitamina E, tocoferol fue de 87,1280%, valor mayor a 70%, en los cromatogramas de la Figura 3-3 se observa el estándar y muestra de la vitamina E a una concentración de 0,0505mg/mL.

3.1.5. Límite de detección LOD y LOQ vitamina B2 riboflavina

Tabla 3-3: Concentración vs AUC Vitamina B2

	Concentración	AUC
70	0,0354	529,9102
85	0,0429	626,5161
100	0,0505	753,8425
115	0,0581	868,359
130	0,0657	986,7344

Fuente: Informe Validación de limpieza, Laboratorio Neofármaco del Ecuador.

Realizado por: Bolaños, Jessica, 2021.

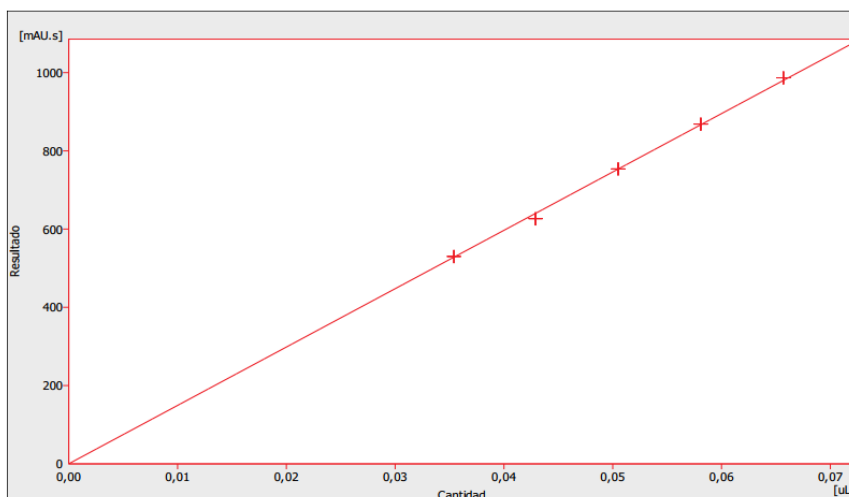


Figura 4-3: Linealidad vitamina B2 riboflavina.

Realizado por: Bolaños, Jessica, 2021.

Tabla 4-3: Coeficientes para cálculo de LOD y LOQ vitamina B2

	Mínimos Cuadrados	Estándar	Estadístico	
Parámetro	Estimado	Error	T	Valor-P
Intercepto	-17,1163	16,1283	-1,06126	0,3664
Pendiente	15245,2	312,292	48,8171	0

Fuente: Informe Validación de limpieza, Laboratorio Neofármaco del Ecuador.

Realizado por: Bolaños, Jessica, 2021.

$$\text{LOD} = \frac{16,1283 \times 3.3}{15245,2} = 0,0035 \text{ mg/mL}$$

$$\text{LOQ} = \frac{16,1283 \times 10}{15245,2} = 0,011 \text{ mg/mL}$$

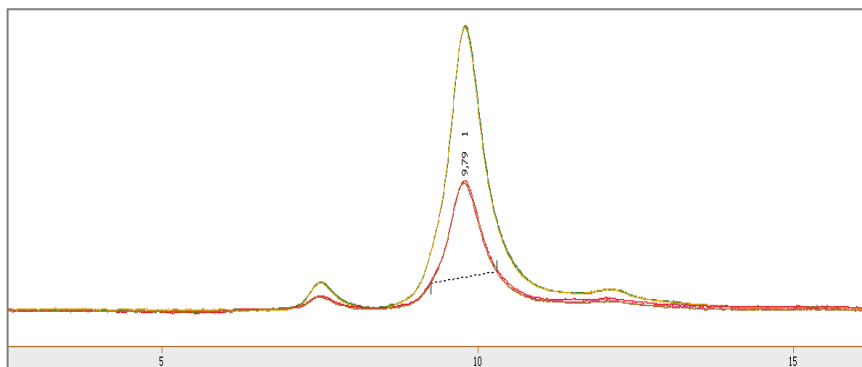


Figura 5-3: LOD y LOQ Vitamina E (Tocoferol).

Realizado por: Bolaños, Jessica, 2021.

3.1.6. Límite de detección LOD y LOQ vitamina E tocoferol

Tabla 5-3: Concentración vs AUC Vitamina E

	Concentración	AUC
70	0,0354	256,9194
85	0,0429	312,0748
100	0,0505	368,0033
115	0,0581	427,2745
130	0,0657	485,3499

Fuente: Informe Validación de limpieza. Neofármaco Cia. Ltda.

Realizado por: Bolaños, Jessica, 2021.

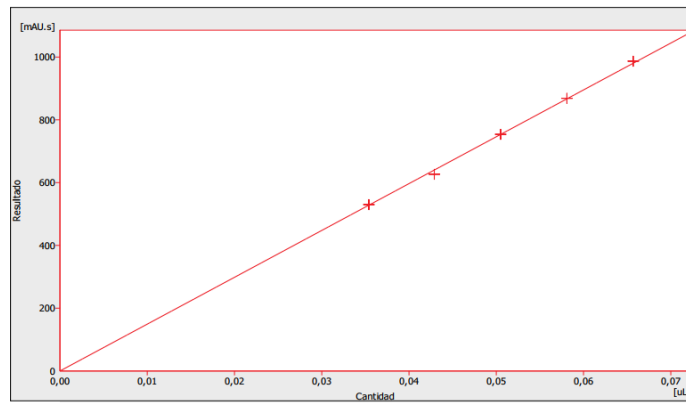


Figura 6-3: Linealidad vitamina E tocoferol.

Realizado por: Bolaños, Jessica, 2021.

Tabla 6-3: Coeficientes para cálculo de LOD y LOQ vitamina E

	Mínimos Cuadrados	Estándar	Estadístico	
Parámetro	Estimado	Error	T	Valor-P
Intercepto	-11,3585	2,84647	-3,99038	0,0282
Pendiente	7547,17	55,1163	136,932	0

Fuente: Informe Validación de limpieza, Laboratorio Neofármaco del Ecuador.

Realizado por: Bolaños, Jessica, 2021.

$$\text{LOD} = \frac{2,84647 \times 3.3}{7547,17} = 0,0012 \text{ mg/mL}$$

$$\text{LOQ} = \frac{2,84647 \times 10}{7547,17} = 0,004 \text{ mg/mL}$$

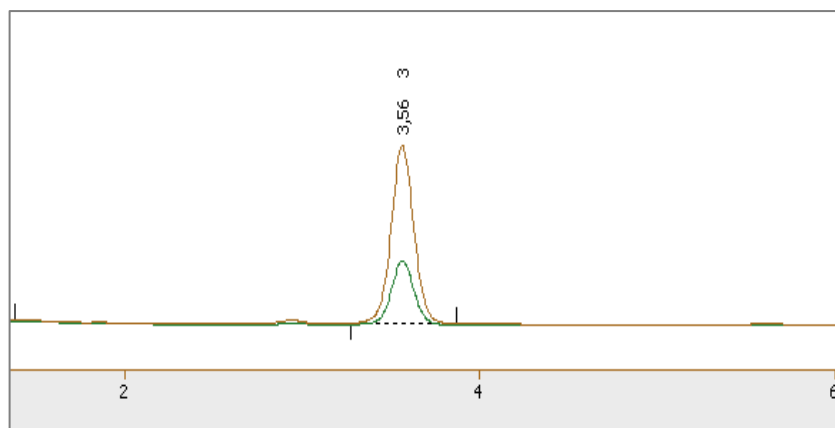


Figura 7-3: LOD y LOQ vitamina B2 (riboflavina).

Realizado por: Bolaños, Jessica, 2021.

3.1.7. Resultados validación de limpieza del tren de fabricación de la jalea multivitamínica

Para la validación de limpieza de los equipos y materiales utilizados en el tren de fabricación de la Jalea Multivitamínica se analizó a la vitamina B2 y la Vitamina E considerados como los dos peores casos, debido a su difícil remoción y solubilidad.

La OMS menciona que para considerar un método de limpieza validado se deben considerar varios criterios; visualmente limpio: no deben quedar residuos visibles en el equipo después de la limpieza, es por ello que antes de realizar el muestreo se aplica este criterio. López y Pierre mencionan en su artículo que 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.

3.1.7.1. Concentración del analito en mg vitamina B2 (riboflavina)

Tabla 7-3: Resultado de la concentración Jalea Multivitamínica en los puntos de muestreo

Parámetro	Limite en mg/mL	Límite en mg	Limpieza
Concentración Vitamina B2 (Riboflavina) en mg	0,0505 mg/mL	0,505 mg	ND (No detectado)

Fuente: Protocolo de Validación de Limpieza de la Jalea Multivitamínica, Laboratorio Neofármaco del Ecuador.

Realizado por: Bolaños, Jessica, 2021.

En los 78 puntos críticos de muestreo establecidos para la Validación de limpieza de la Jalea Multivitamínica no se detectaron trazas del activo Vitamina B2 (Riboflavina) en ninguno de los puntos de muestreo cumpliendo así con los criterios para la validación de limpieza, es necesario realizar el muestreo de lotes posteriores para asegurar limpieza en los equipos y materiales utilizados en el tren de fabricación de la Jalea Multivitamínica, de esta manera se asegurará una limpieza eficaz.

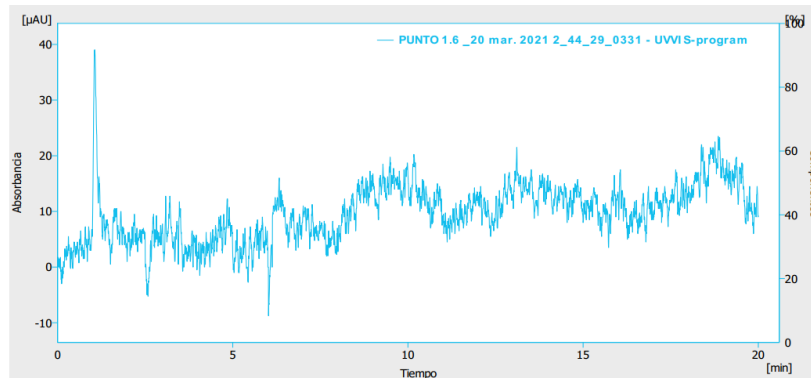


Figura 8-3: Cromatograma Punto 1.6 validación de limpieza-vitaminas B2.

Realizado por: Bolaños, Jessica, 2021.

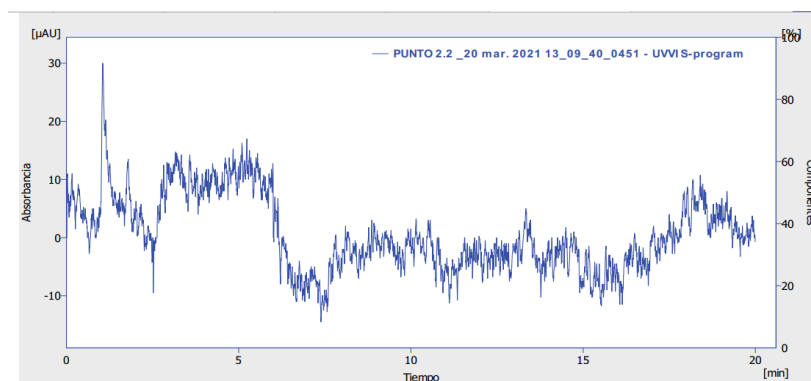


Figura 9-3: Cromatograma Punto 2.2 validación de limpieza-vitaminas B2.

Realizado por: Bolaños, Jessica, 2021.

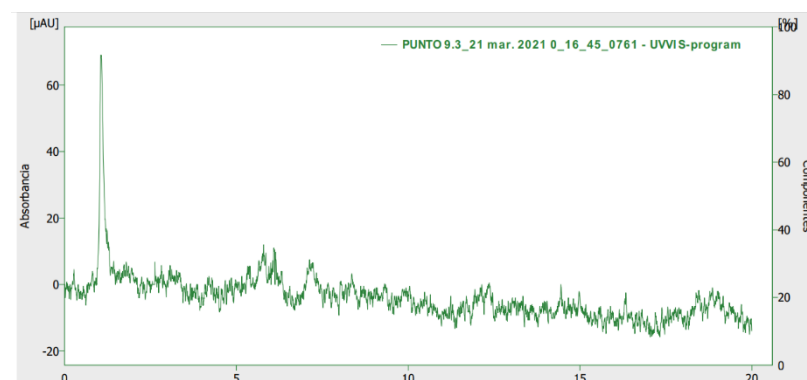


Figura 10-3: Cromatograma Punto 9.3 validación de limpieza-vitaminas B2.

Realizado por: Bolaños, Jessica, 2021.

En las Figuras 8-3, 9-3 y 10-3 se pueden apreciar los cromatogramas de los puntos 1.6, 2.2, y 9.3; en los cuales no se identifican picos de Vitamina B2 (Riboflavina), solamente se observa ruido, señal que se genera al no detectar compuestos.

3.1.7.2. Concentración del analito en mg vitamina E (tocoferol)

Tabla 8-3: Resultado de la concentración Jalea Multivitamínica en los puntos de muestreo

Parámetro	Limite en mg/mL	Límite en mg	Limpieza
Concentración Vitamina E (Tocoferol) en mg	0,0505 mg/mL	0,505 mg	0,109mg

Fuente: Protocolo de Validación de Limpieza, Laboratorio Neofármaco del Ecuador.

Realizado por: Bolaños, Jessica, 2021.

Cálculo

$$[\text{Std}] = \frac{0,0505\text{mg}}{\text{mL}} \times 97,26\%$$

$$[\text{Std}] = 0.049 \text{ mg/mL}$$

$$\text{P. A (mg)} = \frac{23,047}{351,982} \times (0,049 \text{ mg/mL}) \times (5\text{mL})$$

$$\text{P. A (mg)} = 0,109 \text{ mg}$$

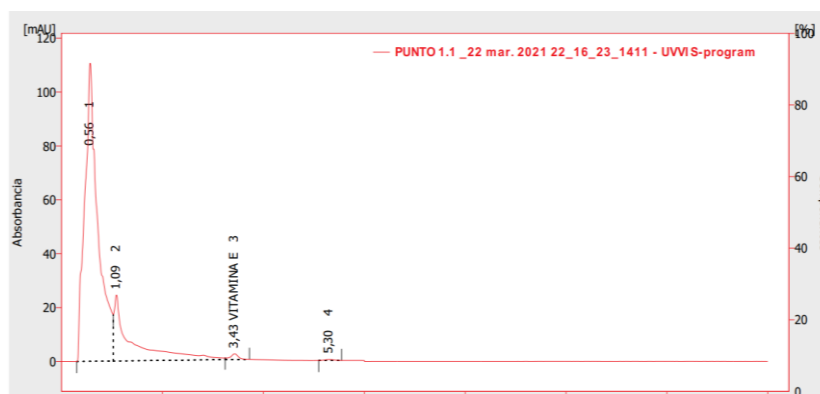


Figura 11-3: Cromatograma Punto 1.1 validación de limpieza-vitaminas E.

Realizado por: Bolaños, Jessica, 2021.

En la Figura 11-3 se identificó un activo de Vitamina E en el punto 1.1 mismo que equivale a 0,109 mg valor inferior a 0,505 mg límite establecido para la validación de limpieza de la Jalea Multivitamínica.

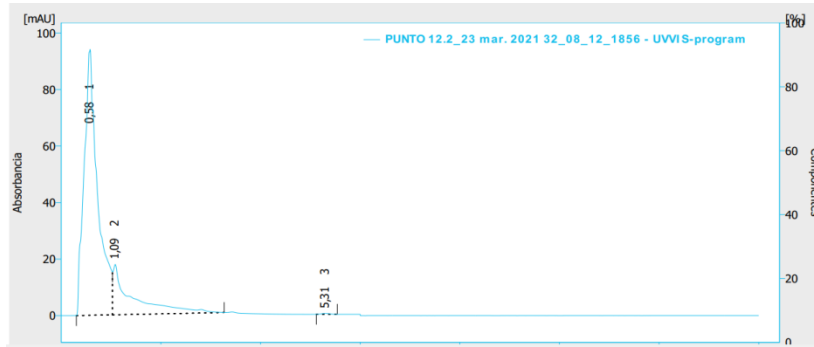


Figura 12-3: Cromatograma punto 12.2 validación de limpieza-vitaminas E.

Realizado por: Bolaños, Jessica, 2021.

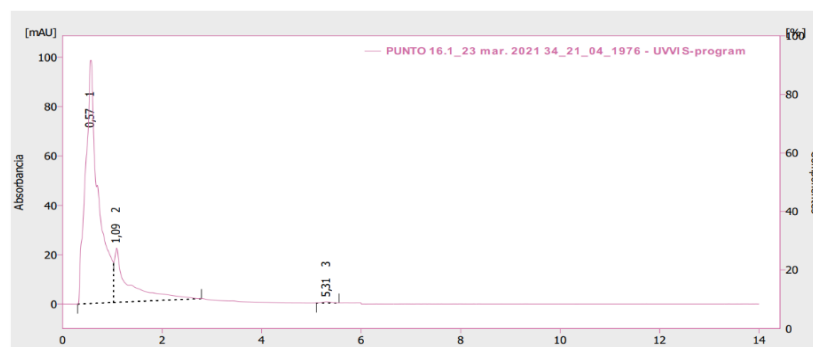


Figura 13-3: Cromatograma Punto 16.1 validación de limpieza-vitaminas E.

Realizado por: Bolaños, Jessica, 2021.

Las figuras 12-3 y 13-3 se muestran los cromatogramas de los puntos 12.1 y 16.1 en los cuales no se identifican picos de Vitamina E, evidenciando de esta forma una limpieza adecuada en mencionados puntos.

3.1.7.3. Análisis de detergente

Tabla 9-3: Análisis de detergente, valores de conductividad y pH

Parámetro	Límite	Limpieza
Conductividad (uS/cm)	0,300 uS/cm-15,000 uS	0,9357 ± 0,1817%
pH	5-7.7	6,3767 ± 0,5325%

Fuente: Protocolo de Validación de Limpieza de la Jalea Multivitamínica, Laboratorio Neofármaco del Ecuador.

Realizado por: Bolaños, Jessica, 2021

En la tabla 9-3 se aprecia los valores de conductividad y pH del agua del último enjuague de los equipos del tren de fabricación de la Jalea Multivitamínica, los valores se encuentran dentro de los límites establecidos para el análisis, se ha utilizado este análisis fisicoquímico para demostrar la ausencia de agente limpiador residual en las muestras de enjuague.

Tabla 10-3: Análisis microbiológico de los puntos de muestreo para la validación de limpieza

ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO								
Nº/PUNTO DE MUESTREO	LIMPIEZA							
	CRITERIO	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
TURBOEMULSOR	Aerobios mesófilos	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC
	Mohos y levaduras	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC
	Patógenos	Ausente						
ENVASADORA GGM	Aerobios mesófilos	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC
	Mohos y levaduras	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC
	Patógenos	Ausente						
MANGUERA DOSIFICADORA TURBOEMULSOR	Aerobios mesófilos	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC
	Mohos y levaduras	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC
	Patógenos	Ausente						
MANGUERA DOSIFICADORA ENVASADORA GGM	Aerobios mesófilos	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC
	Mohos y levaduras	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC
	Patógenos	Ausente						
AGITADOR LIGHTNIN	Aerobios mesófilos	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC
	Mohos y levaduras	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC
	Patógenos	Ausente						
RECIPIENTES DE ACERO INOXIDABLE	Aerobios mesófilos	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC
	Mohos y levaduras	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC
	Patógenos	Ausente						
RECIPIENTES PLÁSTICOS	Aerobios mesófilos	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC
	Mohos y levaduras	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC
	Patógenos	Ausente						
PALETA DE ACERO INOXIDABLE	Aerobios mesófilos	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC
	Mohos y levaduras	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC
	Patógenos	Ausente						
PALETA PLÁSTICA	Aerobios mesófilos	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC
	Mohos y levaduras	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC
	Patógenos	Ausente						
PALA DE PESAJE	Aerobios mesófilos	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC
	Mohos y levaduras	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC	<10UFC
	Patógenos	Ausente						

Fuente: Protocolo de Validación de Limpieza de la Jalea Multivitamínica, Laboratorio Neofármaco del Ecuador.

Realizado por: Bolaños, Jessica, 2021.

Uno de los criterios de aceptación de la validez de la limpieza del equipo está dada por los análisis microbiológicos. Los análisis microbiológicos en la industria farmacéutica constituyen exigencias que permiten conocer la carga microbiana real de las áreas en donde se produce, envasa y acondiciona la forma farmacéutica (Díaz, 2018, p.1)

En la Tabla 10-3 se puede observar los resultados del análisis microbiológico de los 78 puntos de muestreo agrupados por equipos, se evidencia que no existe crecimiento en las superficies muestreadas, es decir los equipos y áreas del tren de fabricación de la Jalea Multivitamínica están libres de contaminación microbiana con ello se garantiza un producto inocuo y seguro para la población, el muestreo y análisis microbiológico se realiza por 7 días.

3.2. Resultados validación de proceso de manufactura, jalea multivitamínica

3.2.1. Parámetros críticos de calidad

En la tabla se pueden observar los datos tras la medición de los parámetros críticos de calidad que están diferenciados.

Tabla 11-3: Datos primarios, proceso de manufactura jalea multivitamínica

Etapa del proceso	Parámetro evaluado	Especificación	Indicador
Cadena de Frío Vitamina D3	Temperatura	2-8°C	Cumple
Emulsión de Vitaminas Liposolubles	Tiempo	10 minutos	Cumple
Dispersión de Vitaminas Hidrosolubles y Liposolubles.	Tiempo	40 minutos	Cumple
Mezcla Final	Tiempo	300 minutos	Cumple

Fuente: Protocolo de validación de proceso de manufactura de jalea multivitamínica, Laboratorio Neofármaco del Ecuador.

Realizado por: Bolaños, Jessica, 2021.

Tabla 12-3: Tiempo y temperatura vitamina D3

Tiempo en minutos	Temperatura Vit. D3
0	4,1
10	4,6
20	4,5
30	4,5
40	4,5
50	4,5
60	4,5
70	4,5
80	4,5
90	4,7
100	4,8

Fuente: Protocolo de validación de jalea multivitamínica.

Realizado por: Bolaños, Jessica, 2021

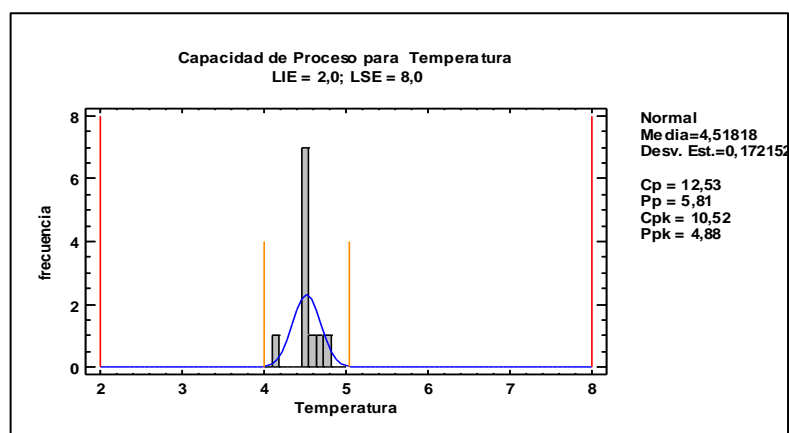


Figura 14-3: Capacidad de proceso cadena de frío vitamina D3

Realizado por: Bolaños, Jessica, 2021

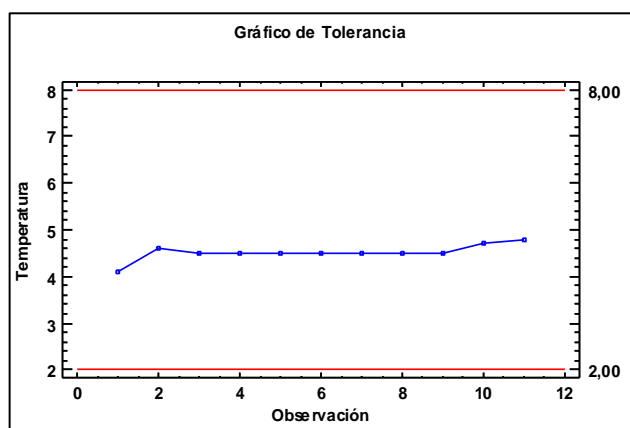


Figura 15-3: Cadena de frío vitamina D3

Realizado por: Bolaños, Jessica, 2021

En las diferentes etapas del proceso de manufactura de la Jalea Multivitamínica se puede observar el cumplimiento de los parámetros establecidos, es así que la cadena de frío en la que se encuentra la vitamina D3 se mantiene en una temperatura promedio de 4,5182 °C, en cuanto a la emulsión de Vitaminas Liposolubles se observa una emulsión completa a los 10 minutos, la dispersión completa de vitaminas se observa a los 40 minutos, mientras que para la mezcla final son necesarios 300 minutos para obtener una mezcla homogénea.

En el cálculo de capacidad de proceso para la cadena de frío de la vitamina D3 Figura 14-3 se obtiene un Cp de 12,53; es decir el proceso se mantendrá a largo plazo, garantizando de esta forma que la vitamina D3 no sufra degradación.

3.2.2. Atributos críticos de calidad

Tabla 13-3: Cantidad de muestra tomada para cada etapa del proceso de manufactura.

Etapa	Muestra	Tiempo en minutos	Cantidad
Emulsión de Vitaminas Liposolubles	Fondo	5	5 mL
		10	5 mL
	Medio	5	5 mL
		10	5 mL
	Final	5	5 mL
		10	5 mL
Dispersión de Vitaminas Hidrosolubles y Liposolubles	Fondo	20	25g
		30	25g
		40	45g
	Medio	20	25g
		30	25g
		40	45g
	Final	20	25g
		30	25g
		40	45g
Mezcla Final	Fondo	180	5g
		240	5g
		300	25g
	Medio	180	5g
		240	5g
		300	25g
	Final	180	5g
		240	5g
		300	25g
Envasado y sellado	NA	NA	Jalea Multivitamínica

Fuente: Informe Validación de Manufactura, Jalea Multivitamínica, Laboratorio Neofármaco del Ecuador.

Realizado por: Bolaños, Jessica, 2021.

Tabla 14-3: Análisis de emulsión de vitaminas liposolubles.

Etapas	Muestra	Tiempo en minutos	Análisis	Parámetro	Lote
Emulsión de Vitaminas Liposolubles	Fondo	5	Análisis Organoléptico	Emulsión homogénea	Cumple
		10			
	Medio	5			
		10			
	Final	5			
		10			

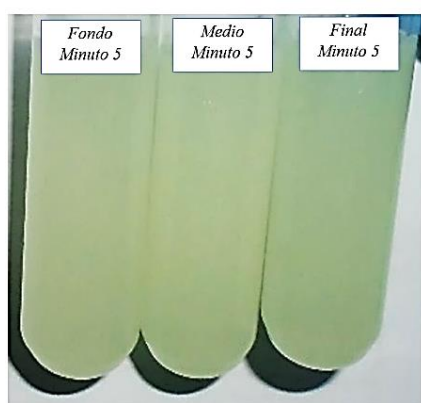


Figura 16-3: Emulsión Vitaminas Liposolubles 5 minutos de mezcla

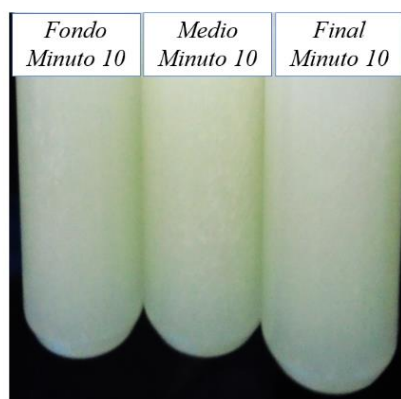


Figura 17-3: Emulsión Vitaminas Liposolubles 10 minutos de mezcla

Fuente: Informe Validación de Manufactura, Jalea Multivitamínica, Laboratorio Neofármaco del Ecuador.

Realizado por: Bolaños, Jessica, 2021.

En las figuras 16-3 y 17-3 se puede observar las muestras de emulsión de Vitaminas Liposolubles a los 5 y 10 minutos, es evidente que a los 10 minutos se obtiene una mezcla homogénea, corroborando de esta manera que el tiempo establecido para mencionado proceso en el protocolo de fabricación de la Jalea Multivitamínica es el correcto.

Tabla 15-3: Análisis de dispersión de vitaminas hidrosolubles.

Etapa	Muestras por triplicado	Tiempo en minutos	Parámetro	RSD	Lote Jalea Multivitamínica Promedio
Dispersión de Vitaminas Hidrosolubles	Fondo	20	Valoración	<2%	RSD= 5,1135%
	Medio				
	Final				
	Fondo	30	Valoración	<2%	RSD= 1,7763%
	Medio				
	Final				
	Fondo	40	Valoración	<2%	RSD= 0,9001%
	Medio				
	Final				

Fuente: Informe Validación de Manufactura, Jalea Multivitamínica, Laboratorio Neofármaco del Ecuador.

Realizado por: Bolaños, Jessica, 2021.

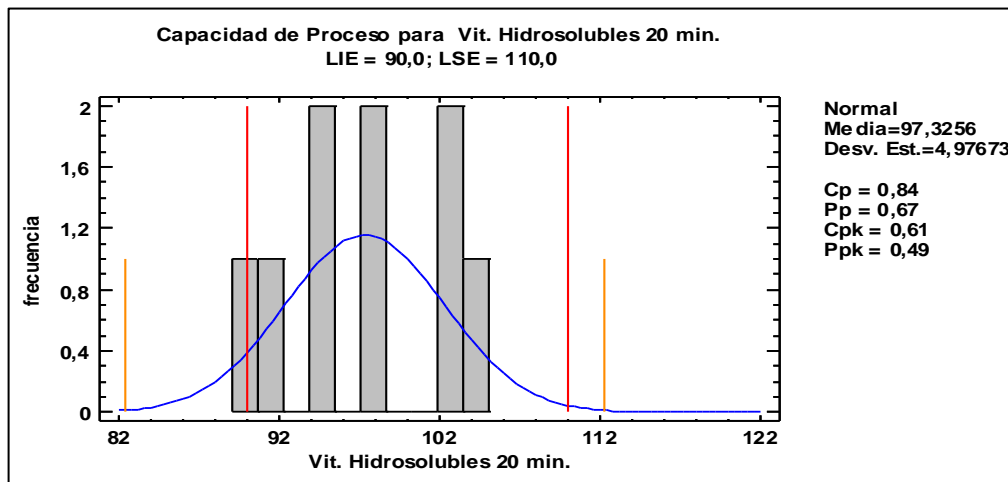


Figura 18-3: Capacidad de proceso dispersión de vitaminas hidrosolubles 20 minutos.

Realizado por: Bolaños, Jessica, 2021.

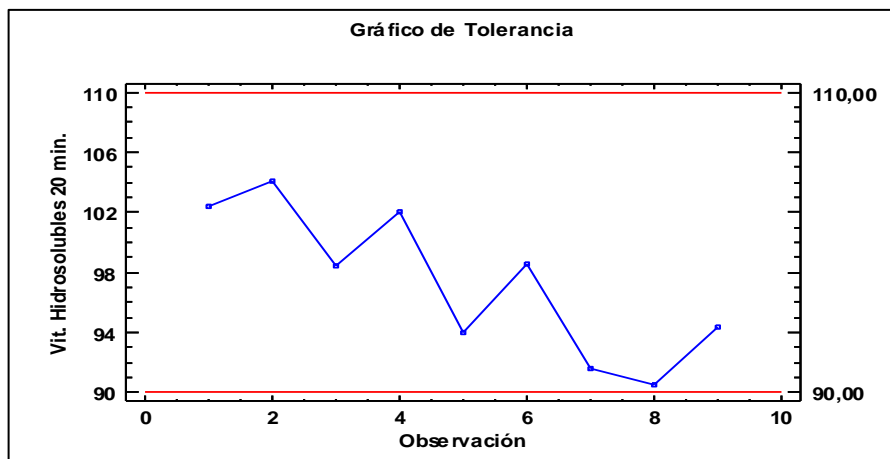


Figura 19-3: Dispersión de vitaminas hidrosolubles 20 minutos.

Realizado por: Bolaños, Jessica, 2021.

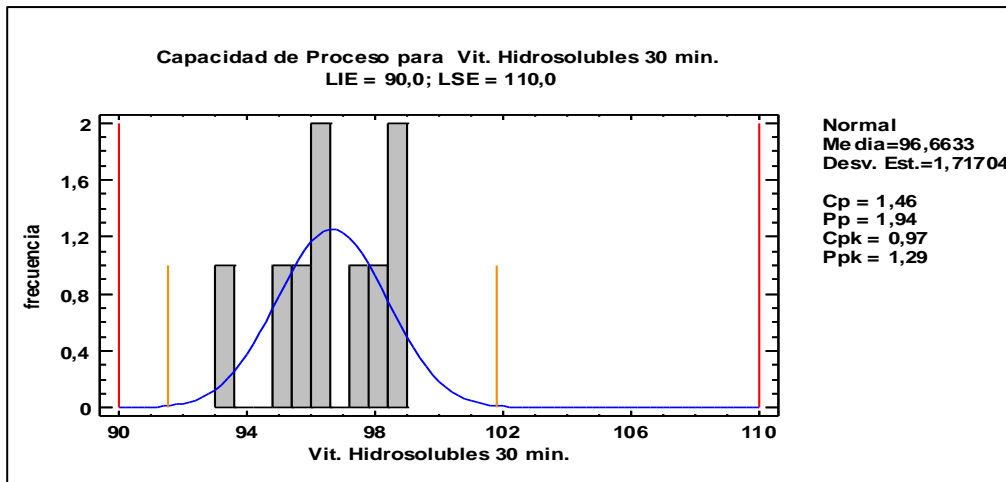


Figura 20-3: Capacidad de proceso dispersión vitaminas hidrosolubles 30 minutos.

Realizado por: Bolaños, Jessica, 2021.

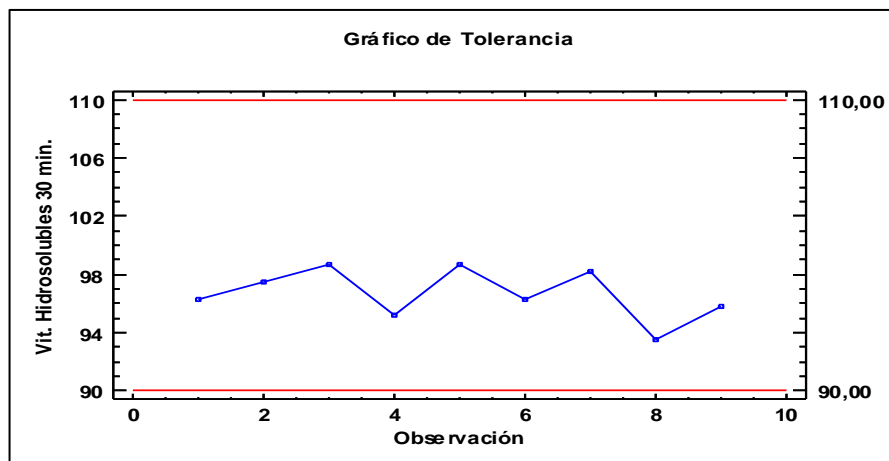


Figura 21-3: Dispersión de tolerancia de vitaminas hidrosolubles 30 minutos.

Realizado por: Bolaños, Jessica, 2021.

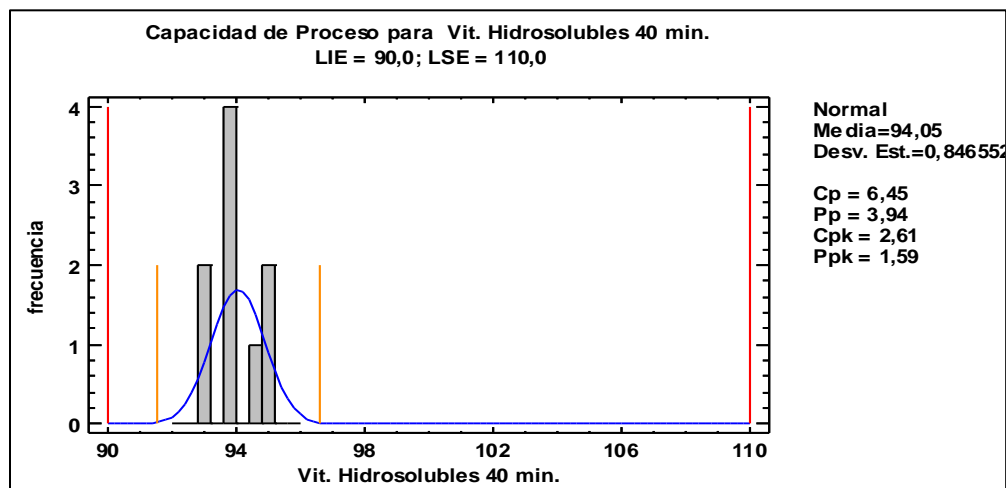


Figura 22-3: Capacidad de proceso dispersión de vitaminas liposolubles 40 minutos.

Realizado por: Bolaños, Jessica, 2021.

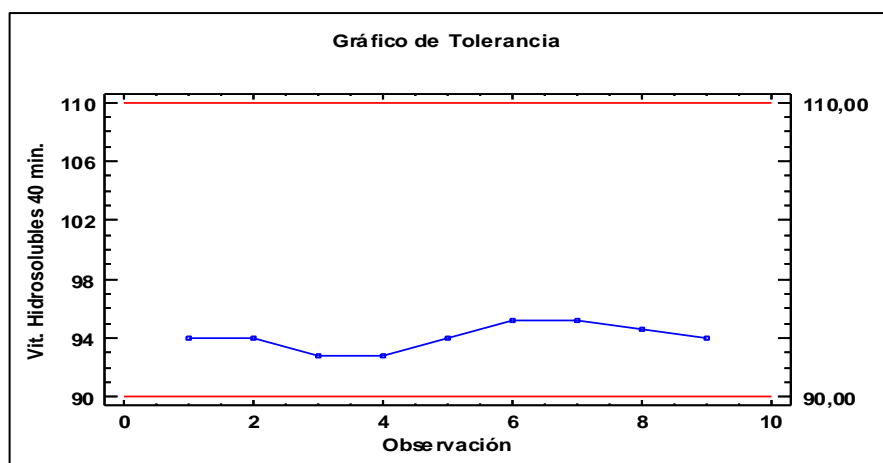


Figura 23-3: Dispersión de vitaminas hidrosolubles 40 minutos.

Realizado por: Bolaños, Jessica, 2021.

En el análisis de capacidad de proceso de la dispersión de vitaminas hidrosolubles se puede observar en la figura 18-3 un Cp de 0,84; en la figura 20-3 un Cp de 1,46 correspondientes a 20 y 30 minutos de mezcla de la jalea multivitamínica, en la Figura 22-3; 40 minutos de mezcla se puede observar un Cp de 6,45 mayor a 1 ratificando que el tiempo ideal para la dispersión de vitaminas hidrosolubles son los 40 minutos.

Tabla 16-3: Análisis de dispersión de vitaminas liposolubles.

Etapa	Muestras por triplicado	Tiempo en minutos	Parámetro	RSD	Lote Jalea Multivitamínica
Dispersión de Vitaminas Liposolubles	Fondo	20	Valoración	<2%	RSD= 5,5973%
	Medio				
	Final				
	Fondo	30	Valoración	<2%	RSD= 2,1868%
	Medio				
	Final				
	Fondo	40	Valoración	<2%	RDS= 1,0743%
	Medio				
	Final				

Fuente: Informe Validación de Manufactura, Jalea Multivitamínica, Laboratorio Neofármaco del Ecuador.

Realizado por: Bolaños, Jessica, 2021.

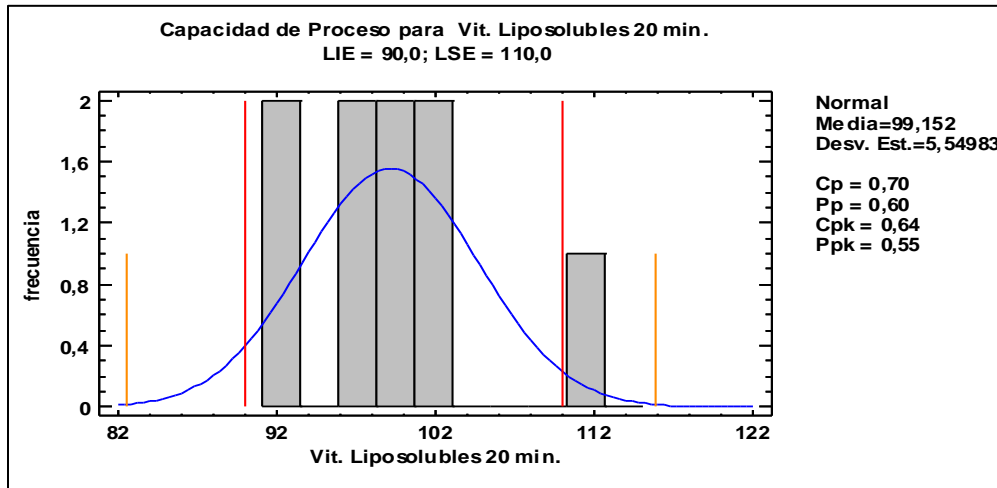


Figura 24-3: Capacidad de Proceso Dispersión de Vitaminas Liposolubles 20 minutos.

Realizado por: Bolaños, Jessica, 2021.

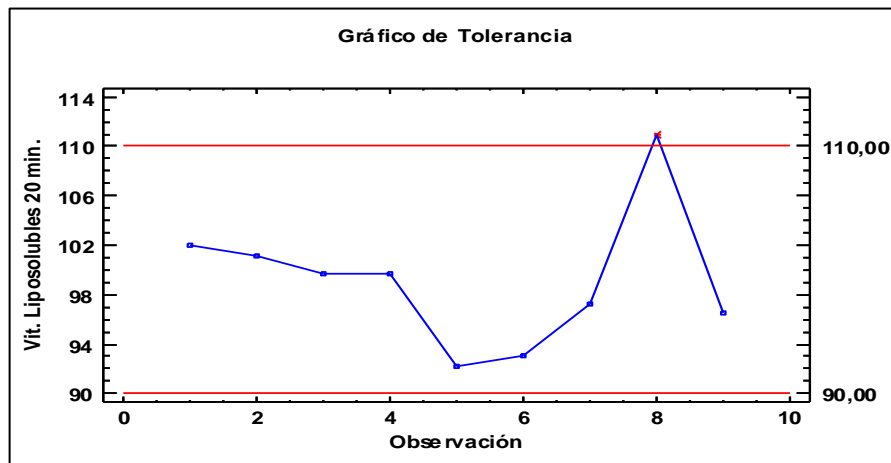


Figura 25-3: Dispersión vitaminas liposolubles 20 minutos.

Realizado por: Bolaños, Jessica, 2021.

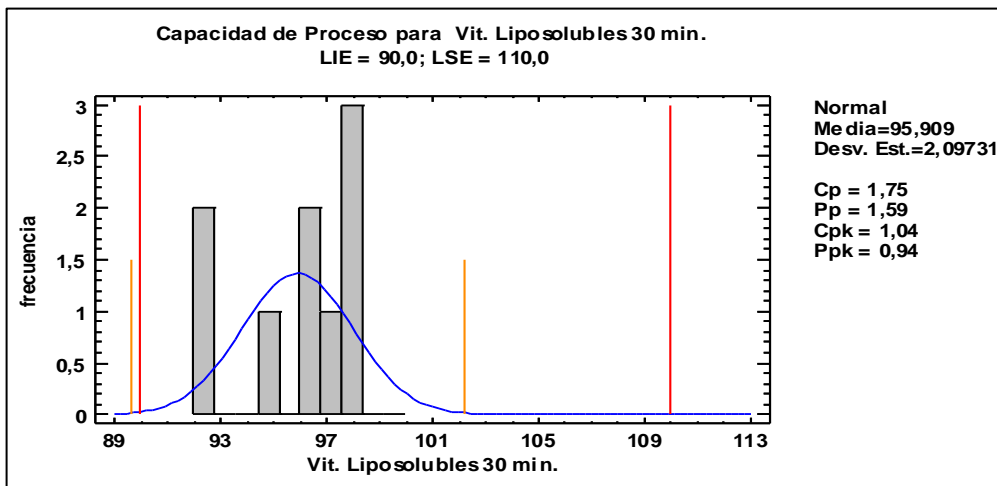


Figura 26-3: Capacidad de proceso dispersión vitaminas liposolubles 30 minutos

Realizado por: Bolaños, Jessica, 2021

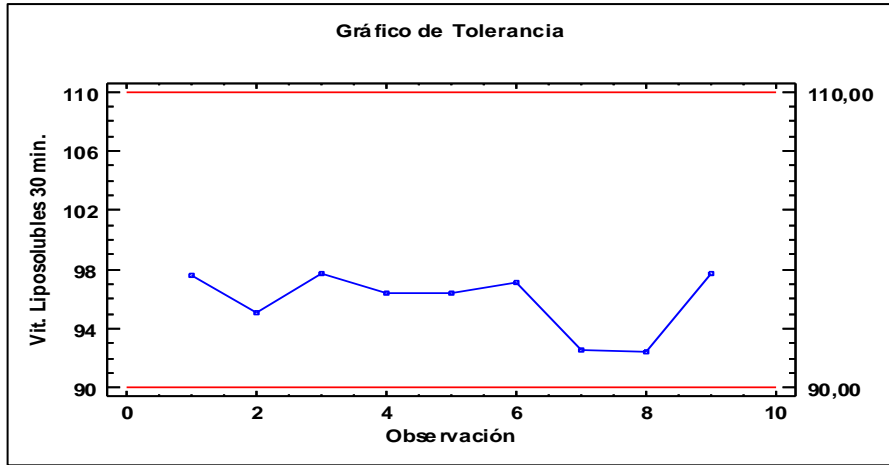


Figura 27-3: Dispersión vitaminas liposolubles 30 minutos.

Realizado por: Bolaños, Jessica, 2021.

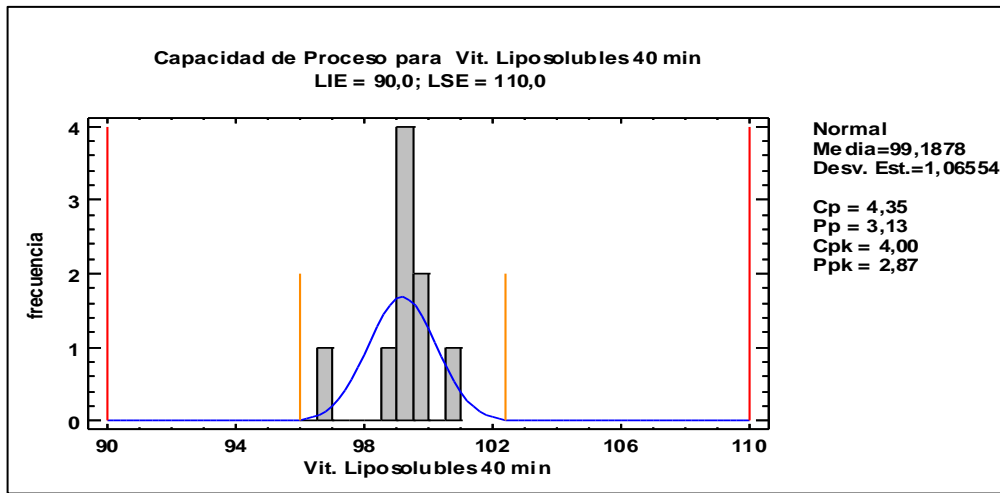


Figura 28-3: Capacidad de proceso vitaminas liposolubles 40 minutos.

Realizado por: Bolaños, Jessica, 2021.

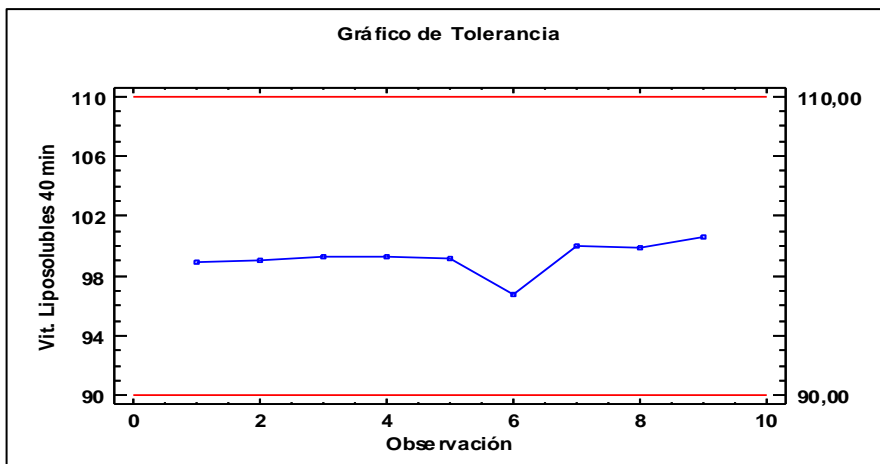


Figura 29-3: Dispersión vitaminas liposolubles 40 minutos.

Realizado por: Bolaños, Jessica, 2021.

En la Figura 28-3 correspondiente a 40 minutos de mezcla el Cp es de 4,35 siendo este el más aceptable en comparación con el Cp de los 20 y 30 minutos, evidenciando de esta manera que el tiempo utilizado para la dispersión completa de Vitaminas Liposolubles es el adecuado.

Tabla 17-3: Análisis de mezcla final de vitaminas hidrosolubles.

Etapa	Muestras por triplicado	Tiempo en minutos	Parámetro	RSD	Lote Jalea Multivitamínica Promedio
Mezcla Final Vitaminas Hidrosolubles	Fondo	180	Valoración	<2%	RSD= 7,4566%
	Medio				
	Final				
	Fondo	240	Valoración	<2%	RSD= 3,5625%
	Medio				
	Final				
	Fondo	300	Valoración	<2%	RSD= 1,1686%
	Medio				
	Final				

Fuente: Informe Validación de Manufactura, Jalea Multivitamínica, Laboratorio Neofármaco del Ecuador.

Realizado por: Bolaños, Jessica, 2021

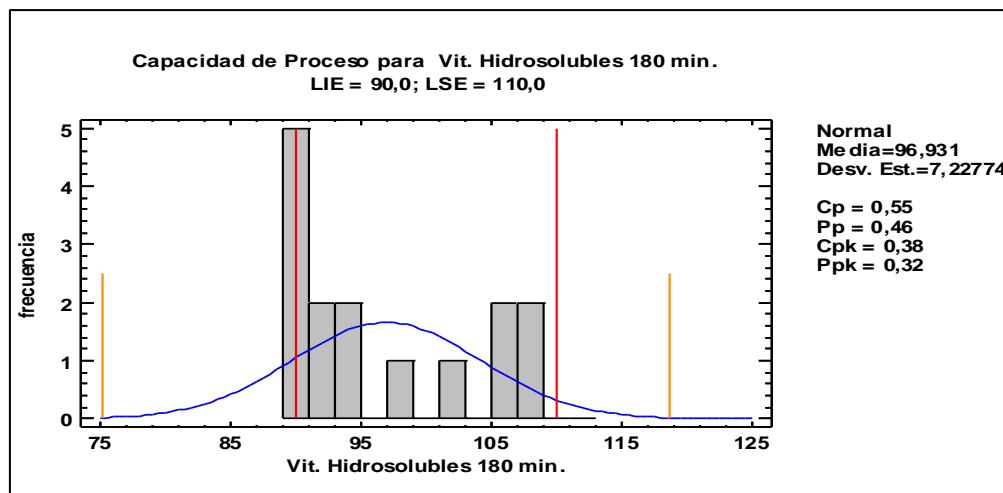


Figura 30-3: Capacidad de proceso mezcla final vitaminas hidrosolubles 180 minutos.

Realizado por: Bolaños, Jessica, 2021.

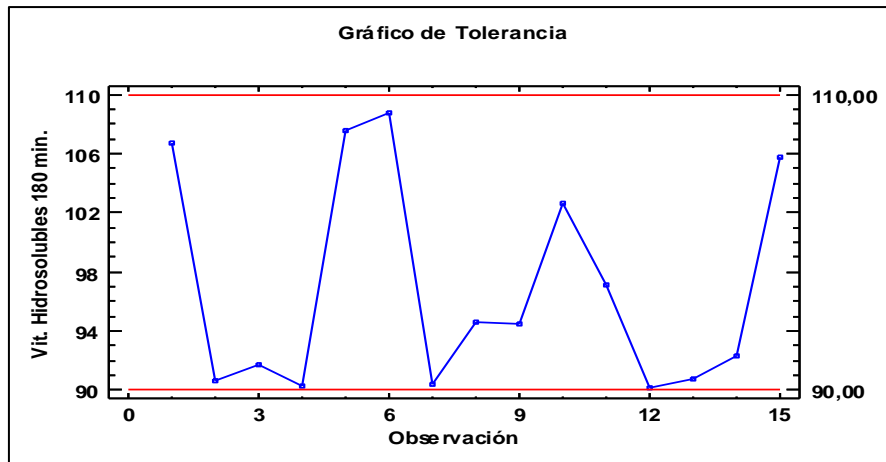


Figura 31-3: Mezcla final Vitaminas Hidrosolubles 180 minutos.

Realizado por: Bolaños, Jessica, 2021.

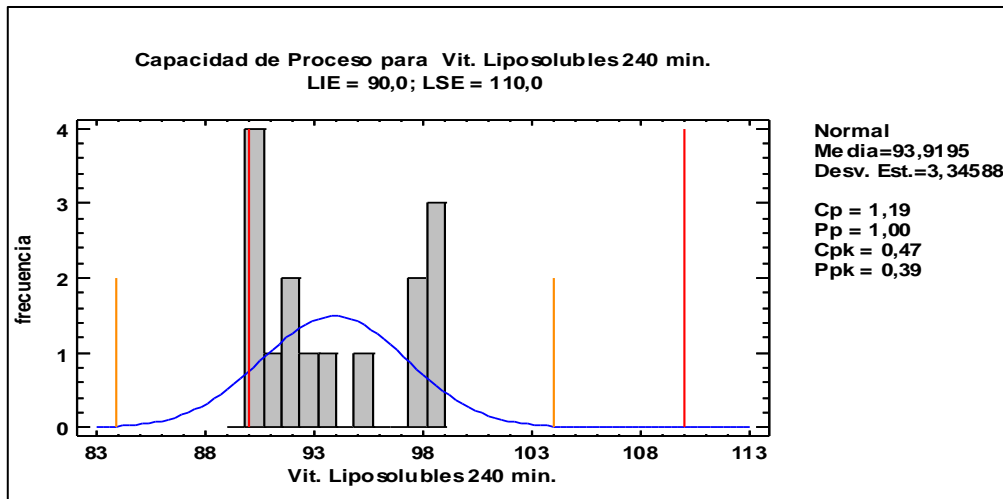


Figura 32-3: Capacidad de Proceso Mezcla final Vitaminas Hidrosolubles 240 minutos.

Realizado por: Bolaños, Jessica, 2021.

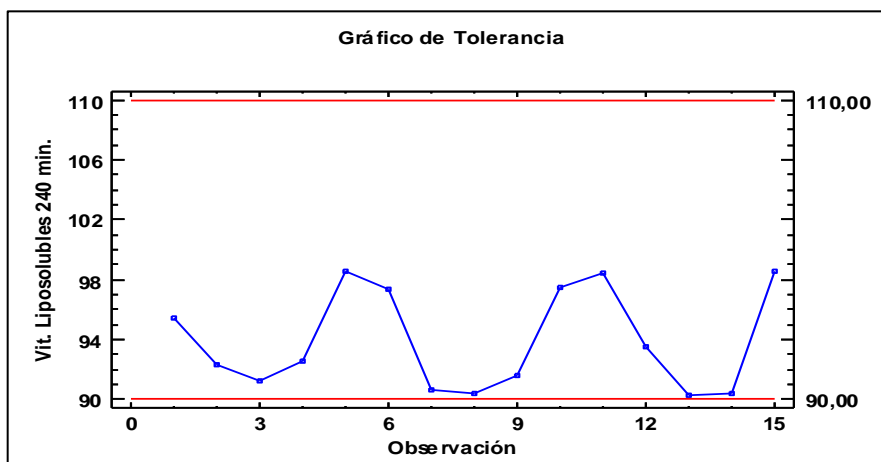


Figura 33-3: Mezcla final vitaminas hidrosolubles 240 minutos.

Realizado por: Bolaños, Jessica, 2021.

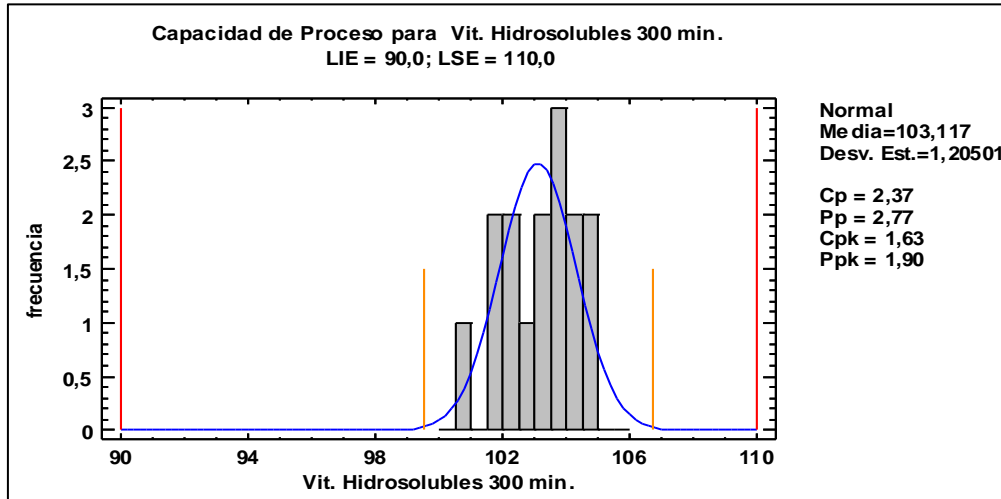


Figura 34-3: Capacidad de Proceso Mezcla final Vitaminas Hidrosolubles 300 minutos

Realizado por: Bolaños, Jessica, 2021

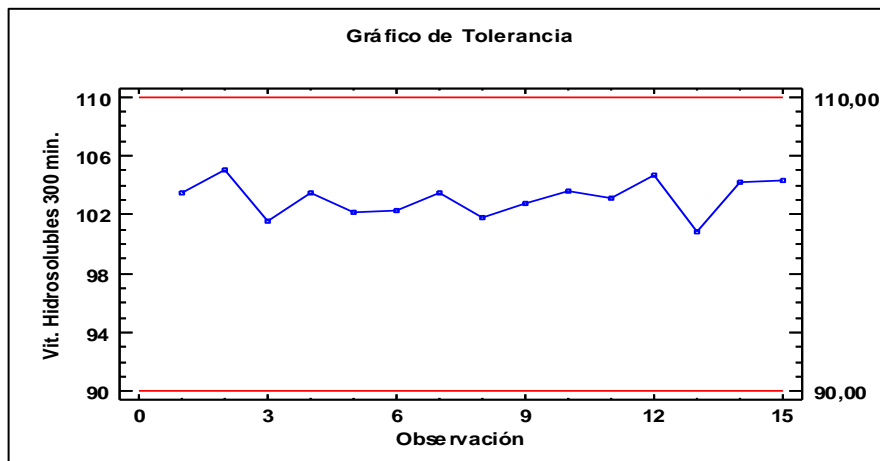


Figura 35-3: Mezcla final Vitaminas Hidrosolubles 300 minutos

Realizado por: Bolaños, Jessica, 2021

Tabla 18-3: Análisis mezcla final vitaminas liposolubles.

Etapa	Muestras por triplicado	Tiempo en minutos	Parámetro	Rango	Promedio
Mezcla Final Vitaminas Liposolubles	Fondo	180	Valoración	<2%	RSD= 2,4928%
	Medio				
	Final				
	Fondo	240	Valoración	<2%	RSD= 1,3377%
	Medio				
	Final				
	Fondo	300	Valoración	<2%	RSD= 0,8214%
	Medio				
	Final				

Fuente: Informe Validación de Manufactura, Jalea Multivitamínica, Laboratorio Neofármaco del Ecuador.

Realizado por: Bolaños, Jessica, 2021

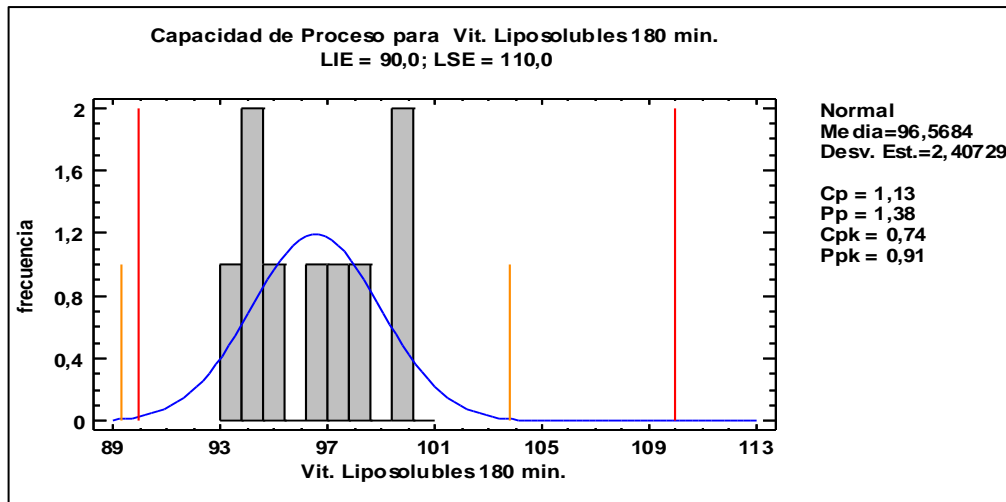


Figura 36-3: Capacidad de proceso Mezcla final vitaminas liposolubles 180 minutos.

Realizado por: Bolaños, Jessica, 2021.

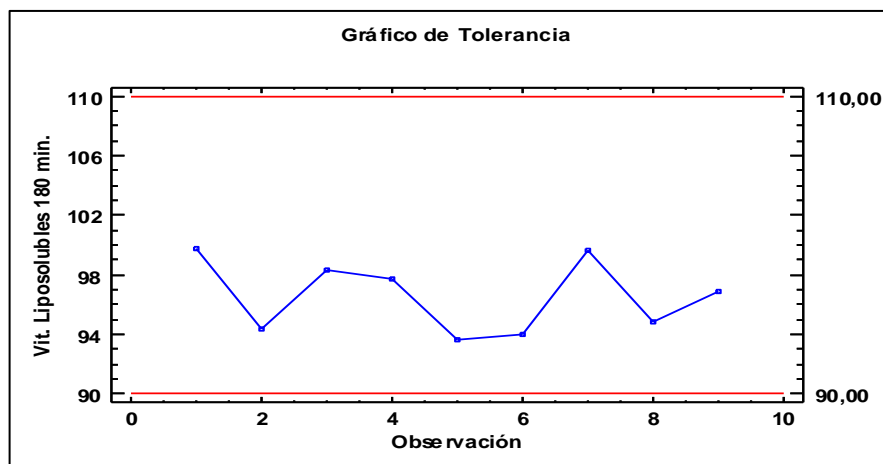


Figura 37-3: Mezcla final vitaminas liposolubles 180 minutos.

Realizado por: Bolaños, Jessica, 2021.

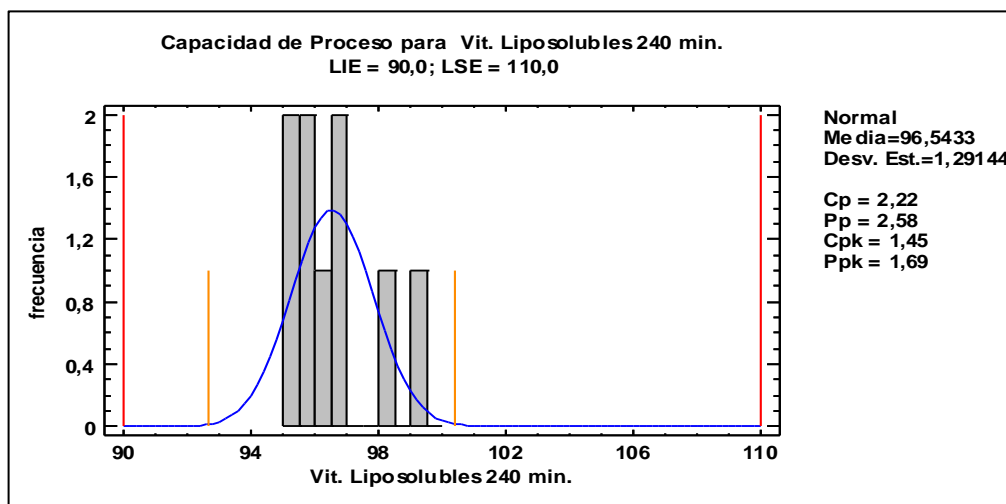


Figura 38-3: Capacidad de proceso vitaminas liposolubles 240 minutos.

Realizado por: Bolaños, Jessica, 2021.

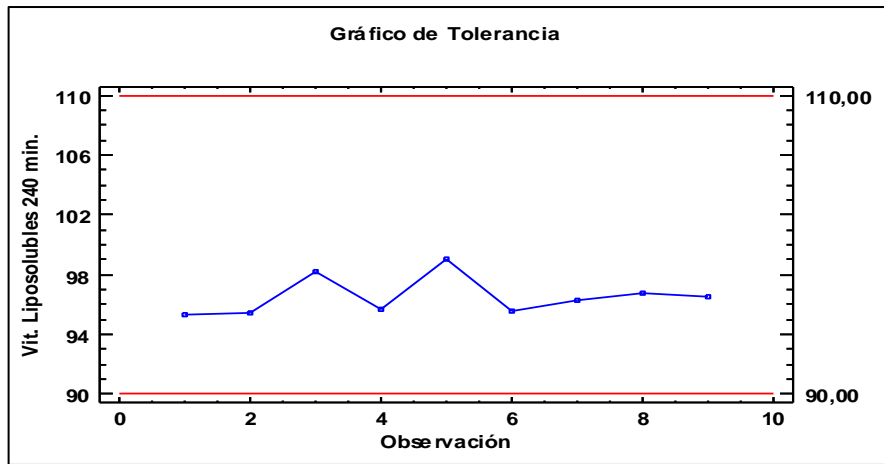


Figura 39-3: Mezcla final vitaminas liposolubles 240 minutos.

Realizado por: Bolaños, Jessica, 2021.

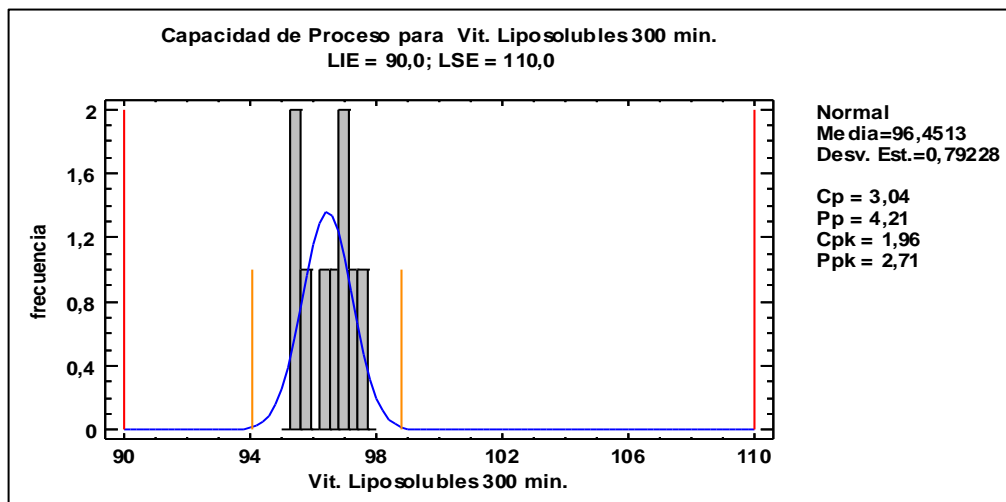


Figura 40-3: Capacidad de proceso mezcla final vitaminas liposolubles 300 minutos.

Realizado por: Bolaños, Jessica, 2021.

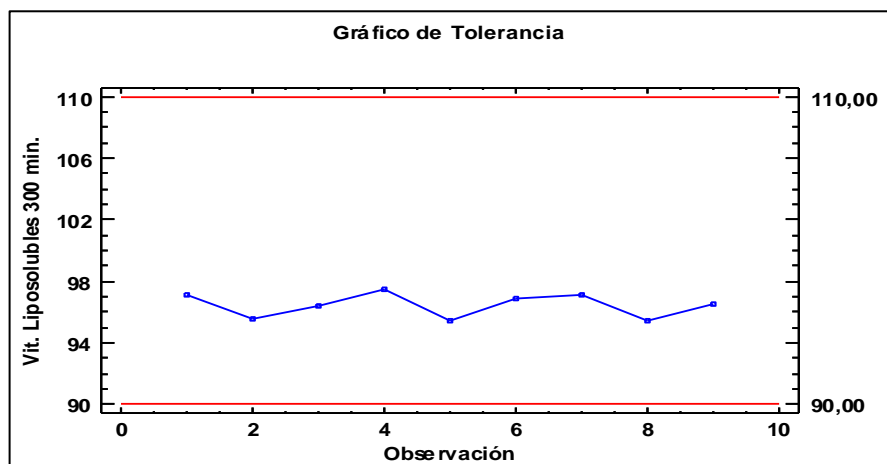


Figura 41-3: Mezcla final vitaminas liposolubles 300 minutos.

Realizado por: Bolaños, Jessica, 2021.

En el análisis de capacidad de proceso para la mezcla final muestra que tanto para las vitaminas Hidrosolubles y Liposolubles el tiempo de 300 minutos es el ideal para obtener una mezcla homogénea de la Jalea Multivitamínica, ya que a ese tiempo el Cp mayor a 1 es decir 3,04, por lo tanto se ratifica que el tiempo de mezcla final es correcto para obtener una dispersión completa.

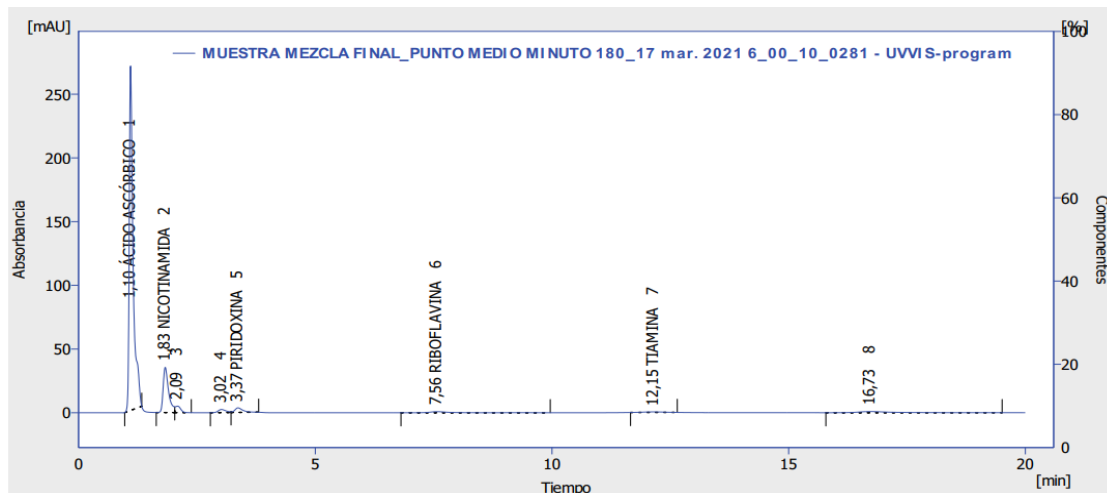


Figura 42-3: Cromatograma vitaminas hidrosolubles

Realizado por: Bolaños, Jessica, 2021

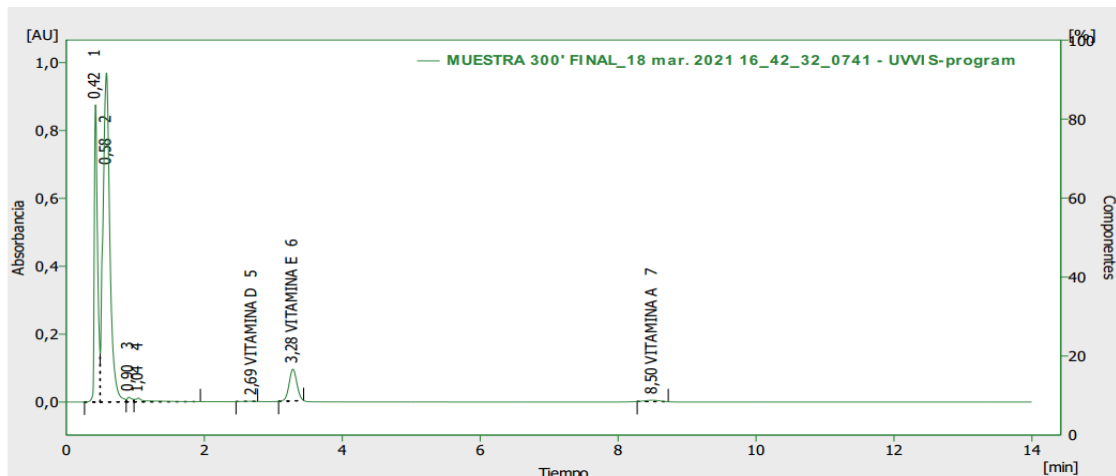


Figura 43-3: Cromatograma vitaminas liposolubles.

Realizado por: Bolaños, Jessica, 2021.

Tabla 19-3: Análisis de atributos críticos en mezcla final, envasado y sellado.

Etapa	Muestras por triplicado	Tiempo en minutos	Parámetro	Rango	Lote Jalea Multivitamínica
Mezcla Final	NA	300	pH	3-5	4,6
			Densidad	1.05-1.16	1,09 g/mL
			Viscosidad	10000-21000	18800 cP
Envasado y sellado	NA	NA	Hermeticidad	Sin ingreso de azul de metileno	Cumple

Fuente: Informe Validación de Manufactura, Jalea Multivitamínica, Laboratorio Neofármaco del Ecuador.

Realizado por: Bolaños, Jessica, 2021

En la muestra final tomada de la Jalea Multivitamínica se obtuvo un pH de 4,6; densidad de 1,09 g/mL y viscosidad de 18800 cP, estos valores se encuentran dentro de los rangos establecidos por el departamento de Control de Calidad del Laboratorio Neofármaco del Ecuador. En el producto final se realizó la prueba de hermeticidad, demostrando que la Jalea Multivitamínica se encuentra correctamente envasada y sellada ya que no presenta el ingreso de azul de metileno.

Tabla 20-3: Análisis microbiológico de jalea multivitamínica

Etapa	Muestras	Tiempo en minutos	Parámetro	Rango
Análisis Microbiológico	Fondo	40	Aerobios Totales < 200 ufc/ 100cm ²	<10 ufc/ 100cm ²
	Medio		Mohos y Levaduras < 200 ufc/ 100cm ²	<10 ufc/ 100cm ²
	Final		Patógenos: Ausente	Ausente
	Fondo	300	Aerobios Totales < 200 ufc/ 100cm ²	<10 ufc/ 100cm ²
	Medio		Mohos y Levaduras < 200 ufc/ 100cm ²	<10 ufc/ 100cm ²
	Final		Patógenos: Ausente	Ausente

Fuente: Informe Validación de Manufactura, Jalea Multivitamínica, Laboratorio Neofármaco del Ecuador.

Realizado por: Bolaños, Jessica, 2021.

En el análisis microbiológico de la jalea multivitamínica en la mezcla a los 40 y 300 minutos se evidencia que no existe crecimiento microbiano, es decir el producto es seguro para la población.

CONCLUSIONES

- Mediante este estudio se validó el proceso de limpieza y manufactura de un Lote de exportación de la Jalea Multivitamínica elaborada por el Laboratorio Neofármaco del Ecuador, cumpliendo con los criterios de aceptación establecidos; tanto para su limpieza y manufactura.
- Se identificaron dos vitaminas como peor caso: Riboflavina (Vitamina B2) y Tocoferol (Vitamina E), ya que presentan características fisicoquímicas que dificultan su remoción al momento de la limpieza en los equipos y materiales que forman parte de su tren de fabricación.
- Los parámetros críticos de control a ser evaluados durante la validación de proceso fueron: Temperatura de la cadena de frío de la Vitamina D3 tomada cada 10 minutos, tiempo de emulsión de las Vitaminas Liposolubles a los 5 y 10 minutos, con muestras del fondo medio y final de la mezcla, tiempo de dispersión de Vitaminas Hidrosolubles y Liposolubles a los 20, 30 y 40 minutos así también su dispersión en la mezcla final a los 180, 240 y 300 minutos, mientras que los atributos críticos de control fueron: cálculo del porcentaje del activo con su respectivo análisis microbiológico, análisis de pH, densidad, viscosidad y hermeticidad del envasado-sellado de la Jalea Multivitamínica.
- Los parámetros y atributos críticos de control cumplen con los criterios de aceptación esperados ya que se encuentran dentro de los límites establecidos por el Laboratorio Neofármaco del Ecuador Neofármaco Cía Ltda.
- Los ítems evaluados mediante un análisis estadístico cumplen con las especificaciones establecidas ya que presentan un Cp mayor a 1, es decir el proceso de manufactura se encuentra controlado y entregará un producto farmacéutico seguro y eficaz para la población.

RECOMENDACIONES

- Es importante que las vitaminas hidrosolubles y liposolubles se protejan de la luz ya que varias de ellas son fotosensibles con el fin de evitar su degradación, se debe trabajar con balones de aforo ámbar con tapa, si no se dispone de ellos proteger a los balones de aforo con papel aluminio.
- Previo a la toma de muestras para el análisis físico químico de la validación de limpieza, realizar el muestreo microbiológico correspondiente con el propósito de evitar una posible contaminación en las superficies a muestrear.
- Utilizar el equipo de protección personal y todas las medidas higiénicas al momento de tomar las muestras para la validación del proceso de manufactura, para evitar la contaminación del producto.
- Se debe continuar con la evaluación de dos lotes complementarios tanto para la validación de limpieza y manufactura con el fin de corroborar estadísticamente que los resultados son reproducibles en el tiempo.

BIBLIOGRAFÍA

AGALLOCO, James; & CARLETON, Frederick. *Validation of Pharmaceutica Processes.* 3ª ed. USA-New York: 2008, pp.2-2.

ALMÉCIGA, Adriana & MUÑOZ, Maryluz. pH, HISTORIA DE UN CONCEPTO. ANÁLISIS EN TEXTOS DE EDUCACIÓN SUPERIOR [en línea] (Trabajo de Titulación). (Maestría) Universidad Pedagógica Nacional, Bogotá, Colombia. 2013. [Consulta: 30 marzo de 2021] Disponible en: <http://repository.pedagogica.edu.co/bitstream/handle/20.500.12209/297/TO-16386.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

ANMAT. *GUÍA DE BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN PARA ELABORADORES, IMPORTADORES/EXPORTADORES DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO* [en línea], 2018. [Consulta: 24 abril 2021]. Disponible en: <https://opinionpublica.anmat.gob.ar/proyectos/230.pdf>

ARAÚJO, Jeannette et al., “Validación de limpieza en el laboratorio farmacéutico de la Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas”. [en línea], 2018, (Montevideo-Uruguay) 37 (1), pp. 34. [Consulta: 03 noviembre de 2020] Disponible en: <https://ww.dnsffaa.gub.uy/detalle-nota/validacion-de-limpieza-en-el-laboratorio-farmaceutico>

AVERSA, Néstor et al., *Manual de Microbiología Aplicada a las Industrias Farmacéutica, Cosmética y de Productos Médicos* [en línea]. Argentina. División de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos Subcomisión de Buenas Prácticas. [Consulta 07 julio 2021]. Disponible en: <https://www.aam.org.ar/descarga-archivos/manual-microbiologia-aplicada.pdf>

BENDER, David et al., *Haper Bioquímica Ilustrada” Micronutrientes: Vitaminas y Minerales.* [en línea]. 30ª Copyright McGraw Hill, 2016 [Consulta: 26 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1814§ionid=127365360>

BONNIN, Raúl et al., “Desarrollo de procedimientos de medida basados en la cromatografía líquida de alta resolución” *Revista del Laboratorio Clínico* [en línea], 2018, (España) 11(3), pp. 137-146. [Consulta: 23 de marzo de 2021] Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-del-laboratorio-clinico-282-pdf-S1888400817300557>

CULTIMED. Manual Básico de Microbiología. Recomendaciones generales de empleo para medios de cultivo deshidratados y preparados. [en línea] [Consulta: 8 de mayo de 2021] Disponible en: <http://www.ictsl.net/downloads/microbiologia.pdf>

DEVAUX, Pierre. *GUÍA PRÁCTICA DE BPF: ANEXO 15 CUALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN - CAPÍTULO 10 VALIDACIÓN DE LA LIMPIEZA.* [en línea], 2018. pp. 5-6. [Consulta: 24 abril 2021]. Disponible en: https://www.a3p.org/wp-content/uploads/2018/10/GuideA3P-ST_VOL2-GICvalidNet_extractoES.pdf

DRUGBANK. Thiamine [en línea]. 2005 [Consulta: 02 de marzo de 2021] Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00152>

DRUGBANK. Riboflavin [en línea]. [Consulta: 02 de marzo de 2021] Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00140>

DRUGBANK. Pyridoxine [en línea]. [Consulta: 02 de marzo de 2021] Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00165>

DRUGBANK. Vitamin A [en línea]. [Consulta: 02 de marzo de 2021] Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00162>

DRUGBANK. Vitamin D3 [en línea]. [Consulta: 02 de marzo de 2021] Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00169>

EUROPEAN COMMISSION. *Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 15: Qualification and Validation.*

ERCOLANO, Irma. *Validación de limpieza.* [en línea]. 2018 [Consulta: 29 de noviembre de 2020] Disponible en: <https://es.scribd.com/presentation/380955860/Limpieza-Ced-i-Qu-if-a-11902-Dic>

FAO. *PANORAMA DE LA SALUD ALIMENTARIA Y NUTRICIONAL.* [en línea]. 2016. [Consulta: 11 de septiembre de 2020] Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/33680/9789253096084-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

FDA. VITAMINAS Y MINERALES. [en línea]. Estados Unidos, 2020. [Consulta: 10 de septiembre de 2020] Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/interactivenutritionfactslabel/assets/InteractiveNFL_Vitamins&Minerals_March2020.pdf

FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS. MGA 0486. HERMETICIDAD [en línea]. 2014 [Consulta: 30 marzo de 2021] Disponible en: <https://www.boustens.com/mga-0486-hermeticidad/>

GARCÍA Aponte, et al., “La calidad desde el diseño: principios y oportunidades para la industria farmacéutica” *Estudios Gerenciales* [en línea]. 2015, (Colombia) 31(134), 68-78 [Consulta 29 de marzo de 2021]. ISSN: 0123-5923. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=21233043008>

GARCÍA, Lourdes. “Aspectos Generales de las salas blancas” *Albian Group* [en línea]. España pp. 1-84. 2018. [Consulta: 18 abril 2021]. Disponible en: <http://www.farmaindustrial.com/digital-versions/magazines/pdf/65/magazine.pdf>

GUILLEM, et al., “Modelo experimental para estimar la viscosidad de fluidos no newtonianos: ajuste expresiones matemáticas convencionales” *MSEL* [en línea]. 2017, (España) 10(1) [Consulta 29 de marzo de 2021]. ISSN: 1988-3145. Disponible en: <https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:PUuwAux29pYJ:https://polipapers.upv.es/index.php/MSEL/article/download/5901/7235+&cd=15&hl=es&ct=clnk&gl=ec>

HAIDER, Syed; & ASIF, Erfan. *Cleaning Validation Manual A Comprehensive Guide for the Pharmaceutical and Biotechnology Industries.* [en línea]. New York -USA: Taylor & Francias Group, 2010. [Consulta: 09 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://baixardoc.com/documents/cleaning-validation-manual-a-comprehensive-guide-for-the-pharmaceutical-and-biotechnology-industries-5c4388d77b268>

INFORME 32. Anexo 1, Prácticas adecuadas de fabricación de productos farmacéuticos.

JAWETZ, et al., *Microbiología Médica* [en línea] 25ª Edición. Mc Graw Hill Educación, 2011. [Consulta 27 junio 2021]. Disponible en: https://www.academia.edu/36581632/Microbiologia_Medica_Jawetz_25a_Edicion_booksmedicos

Laboratorios acreditados certifican ambientes controlados para evitar contaminación en la industria. Ecuador: SAE

LÓPEZ, Adaris & PIERRE, Rosalba. “Establecimiento del límite aceptable para el residuo de limpieza en los equipos de producción de la industria farmacéutica” *Rev Cubana Farm* [en línea], 2005, (Cuba), pp 2 [Consulta: 8 de mayo de 2021] Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/317522999_Establecimiento_del_limite_aceptable_para_el_residuo_de_limpieza_en_los Equipos_de_produccion_de_la_industria_farmaceutica

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA. CERRANDO LA BRECHA DE NUTRIENTES ECUADOR. [en línea]. Ecuador, 2018. [Consulta: 30 de septiembre de 2020] Disponible en: https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:VbuUctIN4SwJ:https://avp.prenatal.tv/pluginfile.php/32283/mod_data/content/4480/2018-M5-Cerrando_la%2520brecha_de_nutrientes_Ecuador.pdf+&cd=1&hl=es&ct=clnk&gl=ec&client=firefox-b-d

MCLAUGHIIN, Malcolm, et., al. *The Aqueous Cleaning Handbook. A Guide to Critical-Cleaning Procedures, Techniques, and Validation.* [en línea]. New York -USA: Copyright, 2005. [Consulta: 09 de febrero de 2021]. Disponible en:

MOHAMAD, Taleuzzaman. “Limite f Blank (LOB), Limite f Detection (LOD), and Limite f Quantification (LOQ)”. *Organic and Medicinal Chemistry* [en línea], 2018, 7(5), pp.1-5. [Consulta 25 junio 2021]. 555722. Disponible en: <https://juniperpublishers.com/omcij/pdf/OMCIJ.MS.ID.555722.pdf>

MOSQUERA, José. Mosquera, Julio. Artamónova, Irina. “Indicadores de Capacidad Aplicados a la deserción en las Universidades Colombianas”. *Ciencia e Ingeniería Neogranadina* [en línea], 2011, Colombia 21(2), pp. 183-203 [fecha de Consulta 31 de marzo de 2021]. ISSN: 0124-8170. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=91123440010>

MOWAFK, Nassani. “Cleaning Validation in the Pharmaceutical Industry” *Journal of Validation Technology.* [Consulta: 29 de marzo de 2021] Disponible: <https://go.gale.com/ps/anonymous?id=GALE%7CA138071051&sid=googleScholar&v=2.1&it=r&linkaccess=abs&issn=10796630&p=AONE&sw=w>

NASH, Robert; & WACHTER, Alfred. *Pharmaceutical Process Validation* [en línea]. 3ª Edición. New York-USA: Copyright, 2003 [Consulta: 09 de febrero de 2021] Disponible en: www.gmpua.com_Validation_Pharmaceutical Process Validation.pdf

NEOFÁMACO. *Quienes somos* [en línea]. Ambato, 2020. [Consulta: 26 de noviembre de 2020] Disponible en: <http://www.neofarmaco.com/quienes-somos/>

OMS & FAO. *GUÍAS PARA LA FORTIFICACIÓN DE ALIMENTOS CON MICRONUTRIENTES.* [en línea]. Suiza. [Consulta: 11 de septiembre de 2020] Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255541/9789243594019-spa.pdf>

Pharmaceutical Technology. “Uso de un esquema sistemático para seleccionar los parámetros críticos del proceso” [en línea]., 2013 10 (6) [Consulta: 29 de marzo de 2021] Disponible en: https://www.pharmatechespanol.com.mx/articulo/748.uso_de_un_esquema_sistematico_para_s_eleccionar_los_parametros_criticos_del_proceso

RED PARF. *BUENAS PRÁCTICAS DE LA OMS PARA LABORATORIOS DE CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS.* [en línea]. Ecuador, 2018. [Consulta: 30 de septiembre de 2020] Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2011/Espanol-control-calidad-laboratorios-farmaceuticos.pdf>

REZQUELLA, Wafae. Validación de los procesos de limpieza en la industria farmacéutica, mediante la aplicación del análisis de riesgo, seguridad toxicológica y UPLC. [en línea] (Trabajo de Titulación). (Doctorado) Universidad de Barcelona, España. 2015. [Consulta: 29 de noviembre de 2020] Disponible en: http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/98040/1/Wafae%20Rezquellah_THESIS.pdf

REGLERO, Guillermo. CURSO DE ANÁLISIS SENSORIAL DE ALIMENTO. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. [en línea] Madrid-España. 2011. [Consulta 29 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://digital.csic.es/bitstream/10261/63961/1/358508.pdf>

SERRANO, Carolina y GUTIÉRREZ Rodrigo. *Manual de Microbiología* [en línea]. Santiago-Chile: Editorial Universidad Católica de Chile, 2018. [Consulta 26 junio 2021]. Disponible en: https://books.google.com.ec/books?id=0OuaDwAAQBAJ&printsec=frontcover&dq=medios+d e+cultivo+microbiologia&hl=es&sa=X&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false

SOLIS, Yuliana, et., al. “La conductividad como parámetro predictivo de la dureza del agua en pozos y nacientes de Costa Rica”. *Tecnología en Marcha* [en línea], 2018, vol.31 (n.1), pp.35-46. [Consulta 25 junio 2021]. Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0379-39822018000100035

USP 37 Farmacopea de los Estados Unidos. *CROMATOGRAFÍA DE LÍQUIDOS HPLC*. [en línea], 2014, vol. 1, pp.380-380. [Consulta 26 junio 2021]. Disponible en: https://www.academia.edu/40233653/USP_37_NF_32_Volumen_1_FARMACOPEA_DE_LOS_ESTADOS_UNIDOS_DE

VITORIA, Isidro. *Vitaminas y Oligoelementos* [en línea]. Valencia-España, 2015. [Consulta 03 noviembre de 2020]. Disponible en: https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2015/xix05/04/n5-324-336_Isidro%20Vitoria.pdf

WHO. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations.

World Health Organization. Guidelines on Validation-Appendix 4 Analytical Method Validation.

**LEONARDO
FABIO MEDINA
NUSTE**

Firmado digitalmente por LEONARDO
FABIO MEDINA NUSTE
Nombre de reconocimiento (DN): c=EC,
o=BANCO CENTRAL DEL ECUADOR,
ou=ENTIDAD DE CERTIFICACION DE
INFORMACION-ECIBCE, l=QUITO,
serialNumber=0000621485,
cn=LEONARDO FABIO MEDINA NUSTE
Fecha: 2021.09.07 14:56:38 -05'00'

ANEXOS

ETAPAS DEL PROCESO DE MANUFACTURA

Selección de Materia Prima y Limpieza inicial



Mezcla de excipientes



Mezcla de Hidrosolubles



Emulsión de Vitaminas Liposolubles



Mezcla Final



ANÁLISIS DE MUESTRAS

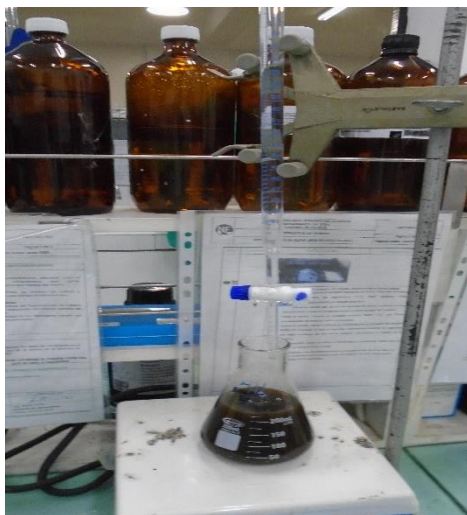
Estándares y Linealidad



Valoración de Vitaminas Liposolubles por HPLC



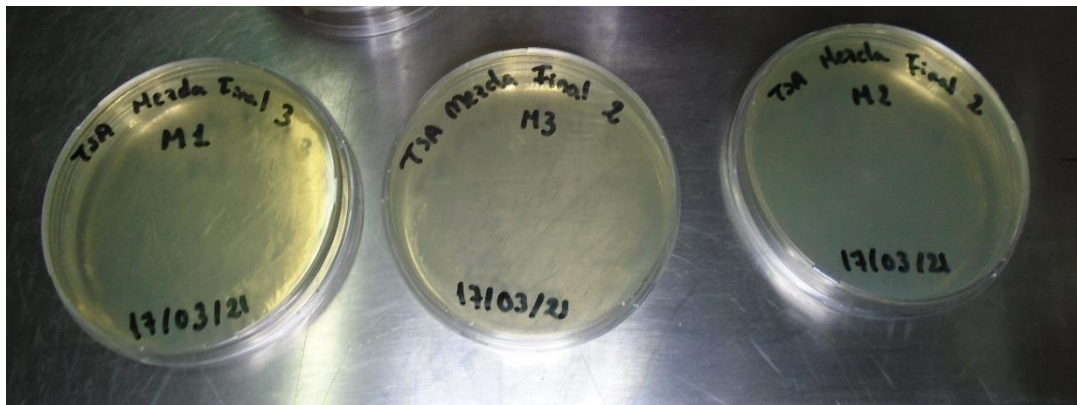
Valoración Vitaminas Hidrosolubles por titulación



Valoración de Vitaminas Hidrosolubles por HPLC



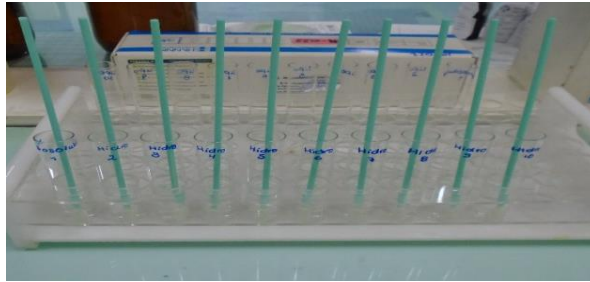
ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO



Validación de Limpieza

Capacidad de Absorción del Hisopo

Tubos de ensayo con: (Agua grado HPLC, Acetonitrilo, Metanol)



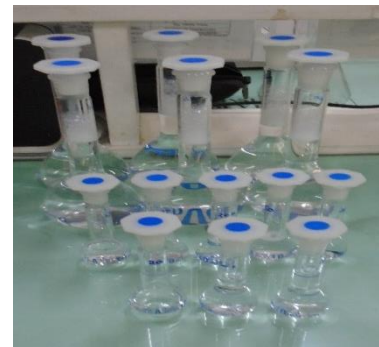
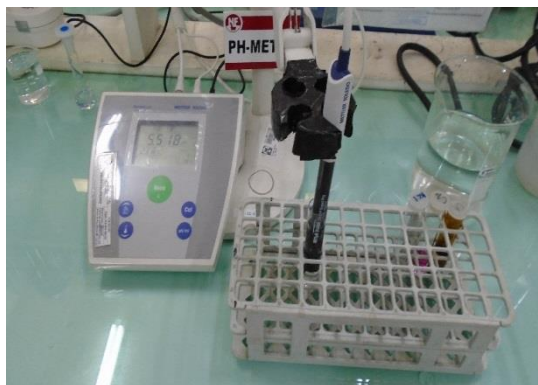
Tubos de ensayo con: (Metanol Acetonitrilo 60:40, Etanol)



Placas para ensayo de recuperación Vitaminas Hidrosolubles y Liposolubles



Conductividad y pH

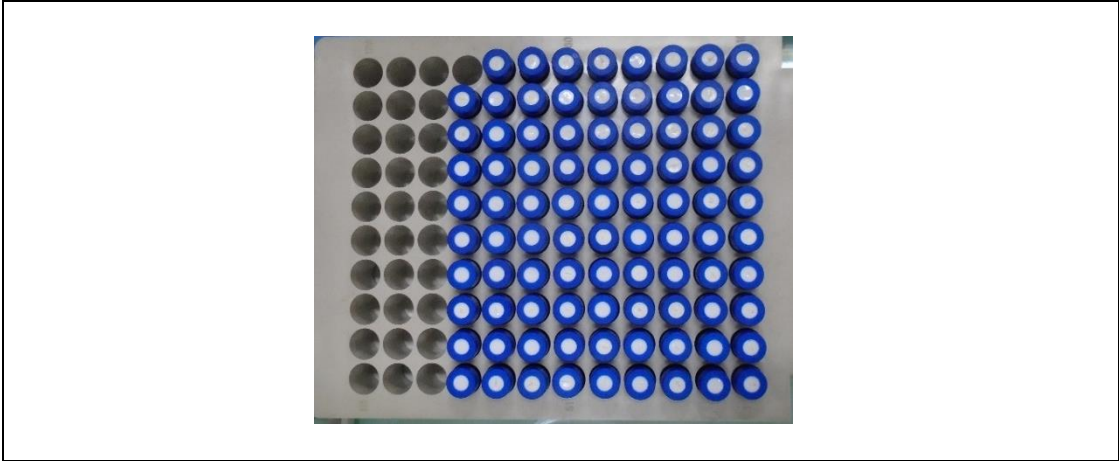


Toma de muestras

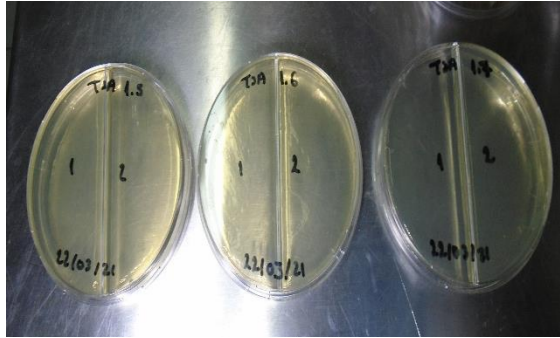
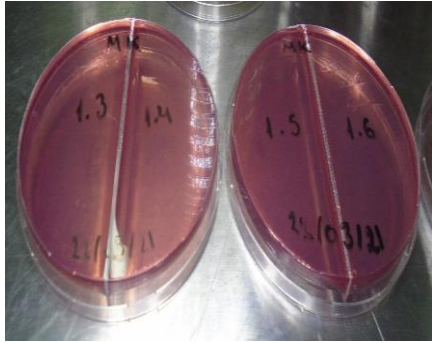
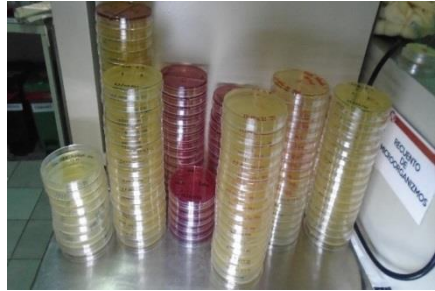
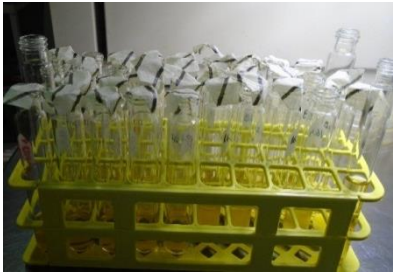


Análisis de muestras

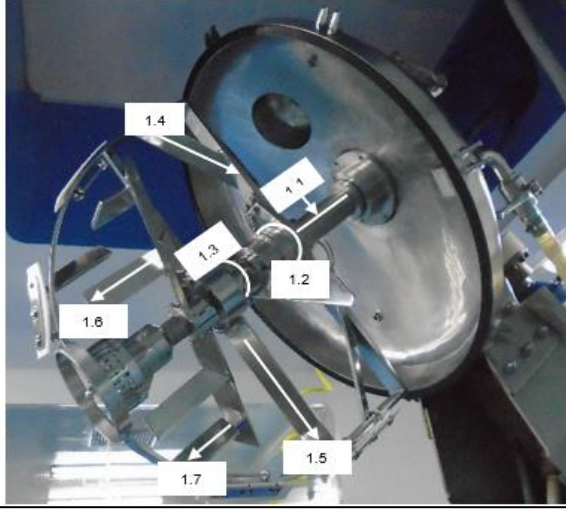
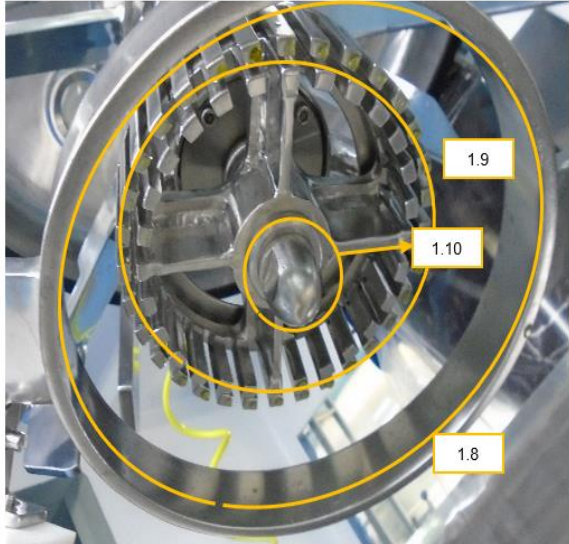


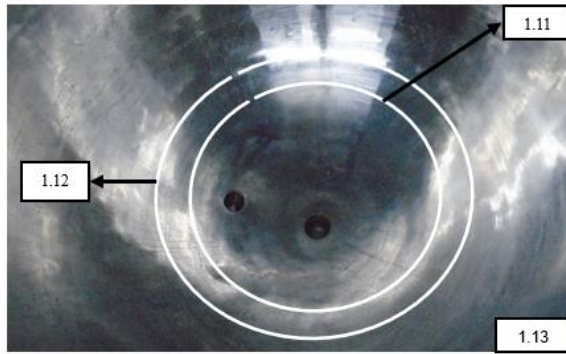


ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO



Puntos Críticos de muestreo

1	<p style="text-align: center;">TURBOEMULSOR TAPA</p>  <p>1.1 Parte lateral del eje de soporte. 1.2 Borde medio del eje de soporte. 1.3 Borde inferior del eje de soporte. 1.4 Aspa superior izquierda. 1.5 Aspa latera derecha. 1.6 Aspa vertical derecha. 1.7 Aspa vertical izquierda. 1.8 Borde externo</p>	<table border="1"><tr><td>1.1 Parte lateral del eje de soporte.</td></tr><tr><td>1.2 Borde medio del eje de soporte.</td></tr><tr><td>1.3 Borde inferior del eje de soporte.</td></tr><tr><td>1.4 Aspa superior izquierda.</td></tr><tr><td>1.5 Aspa latera derecha.</td></tr><tr><td>1.6 Aspa vertical derecha.</td></tr><tr><td>1.7 Aspa vertical izquierda.</td></tr><tr><td>Técnica: Hisopado</td></tr></table>	1.1 Parte lateral del eje de soporte.	1.2 Borde medio del eje de soporte.	1.3 Borde inferior del eje de soporte.	1.4 Aspa superior izquierda.	1.5 Aspa latera derecha.	1.6 Aspa vertical derecha.	1.7 Aspa vertical izquierda.	Técnica: Hisopado
1.1 Parte lateral del eje de soporte.										
1.2 Borde medio del eje de soporte.										
1.3 Borde inferior del eje de soporte.										
1.4 Aspa superior izquierda.										
1.5 Aspa latera derecha.										
1.6 Aspa vertical derecha.										
1.7 Aspa vertical izquierda.										
Técnica: Hisopado										
	<p style="text-align: center;">EJE DE SOPORTE</p>  <p>1.8 Borde externo 1.9 Borde medio 1.10 Borde interno Técnica: Hisopado</p>	<table border="1"><tr><td>1.8 Borde externo</td></tr><tr><td>1.9 Borde medio</td></tr><tr><td>1.10 Borde interno</td></tr><tr><td>Técnica: Hisopado</td></tr></table>	1.8 Borde externo	1.9 Borde medio	1.10 Borde interno	Técnica: Hisopado				
1.8 Borde externo										
1.9 Borde medio										
1.10 Borde interno										
Técnica: Hisopado										



1.11 Fondo Turboemulsor

1.12 Cara interna Turboemulsor

1.13 Cara externa turbo emulsor

Técnica: Hisopado

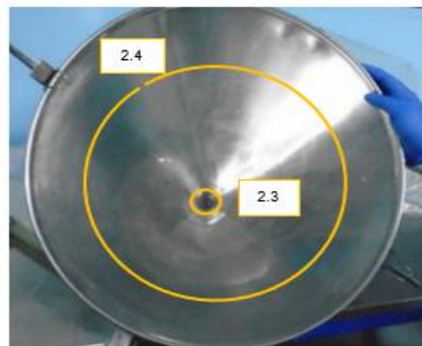


1.14 Borde interior

1.15 Borde exterior

Técnica: Hisopado

TOLVA



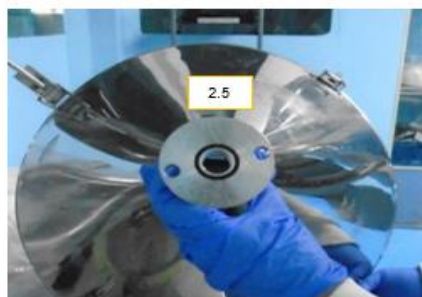
2.3 Fondo Tolva

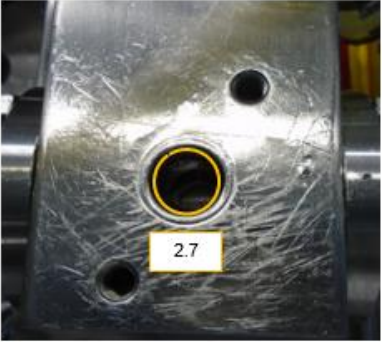
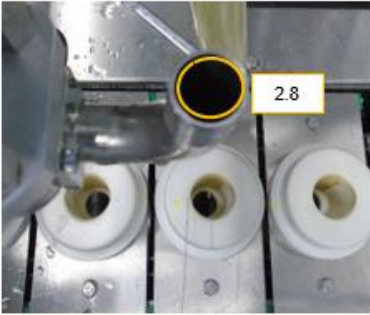
2.4 Cara interna Tolva

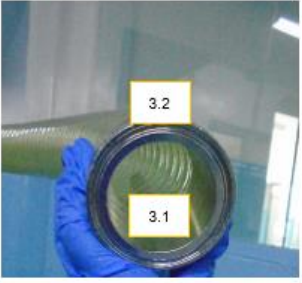
2.5 Cara externa Tolva

2.6 Borde interno

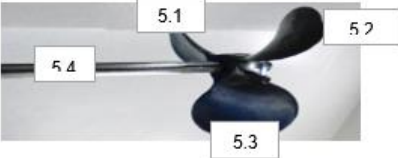
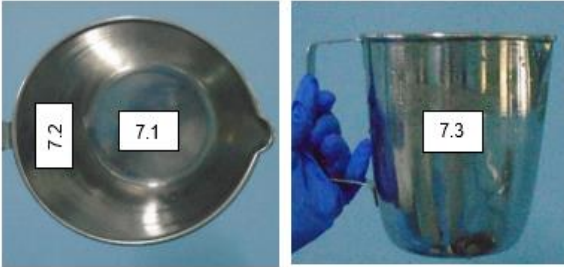

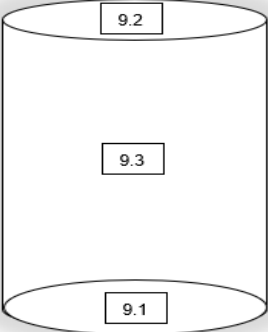
Técnica: Hisopado

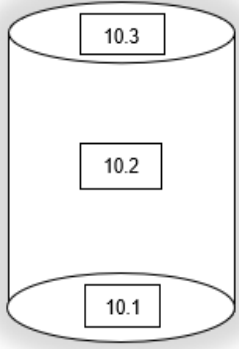
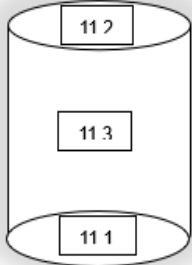





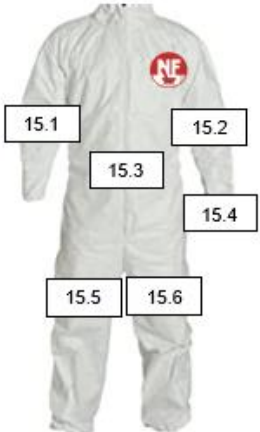
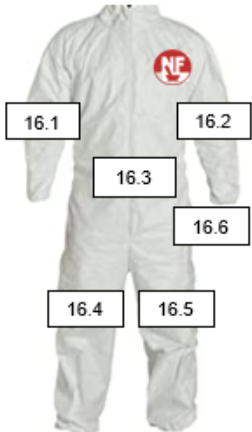
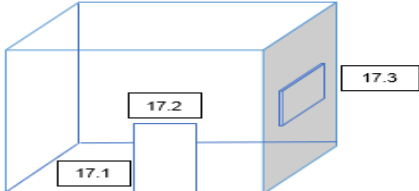
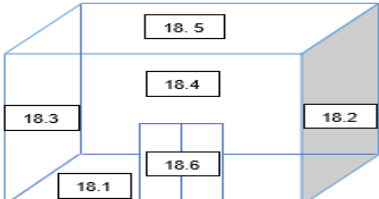
	 	<table border="1"> <tr><td>2.7 Cara interna</td></tr> <tr><td>2.8 Cara interna</td></tr> <tr><td>2.9 Cara interna</td></tr> <tr><td>2.10 Cara interna</td></tr> <tr><td>Técnica: Hisopado</td></tr> </table>	2.7 Cara interna	2.8 Cara interna	2.9 Cara interna	2.10 Cara interna	Técnica: Hisopado
2.7 Cara interna							
2.8 Cara interna							
2.9 Cara interna							
2.10 Cara interna							
Técnica: Hisopado							

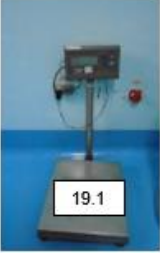


3	<p style="text-align: center;">MANGUERA DOSIFICADORA</p> <p>PUNTO 3</p> 	<table border="1"> <tr><td>3.1 Cara interna</td></tr> <tr><td>3.2 Cara externa</td></tr> <tr><td>Técnica: Hisopado</td></tr> </table>	3.1 Cara interna	3.2 Cara externa	Técnica: Hisopado
3.1 Cara interna					
3.2 Cara externa					
Técnica: Hisopado					

4	<p style="text-align: center;">MANGUERA ENVASADORA GGM</p> <p>PUNTO 4</p> 	<table border="1"> <tr><td>4.1 Cara interna</td></tr> <tr><td>4.2 Cara externa</td></tr> <tr><td>Técnica: Hisopado</td></tr> </table>	4.1 Cara interna	4.2 Cara externa	Técnica: Hisopado
4.1 Cara interna					
4.2 Cara externa					
Técnica: Hisopado					

5	<p style="text-align: center;">AGITADOR LIGHTNIN</p> <p>PUNTO 5</p> 	<table border="1"> <tr><td>5.1 Aspa 1</td></tr> <tr><td>5.2 Aspa 2</td></tr> <tr><td>5.3 Aspa 3</td></tr> <tr><td>5.4 Paleta (Mango)</td></tr> <tr><td>Técnica: Hisopado</td></tr> </table>	5.1 Aspa 1	5.2 Aspa 2	5.3 Aspa 3	5.4 Paleta (Mango)	Técnica: Hisopado
5.1 Aspa 1							
5.2 Aspa 2							
5.3 Aspa 3							
5.4 Paleta (Mango)							
Técnica: Hisopado							
6	<p style="text-align: center;">BALDE DE ACERO INOXIDABLE</p> <p>PUNTO 6</p> 	<table border="1"> <tr><td>6.1 Fondo Balde Acero Inoxidable</td></tr> <tr><td>6.2 Cara lateral Balde Acero Inoxidable.</td></tr> <tr><td>6.3 Cara externa Balde Acero Inoxidable.</td></tr> <tr><td>Técnica: Hisopado</td></tr> </table>	6.1 Fondo Balde Acero Inoxidable	6.2 Cara lateral Balde Acero Inoxidable.	6.3 Cara externa Balde Acero Inoxidable.	Técnica: Hisopado	
6.1 Fondo Balde Acero Inoxidable							
6.2 Cara lateral Balde Acero Inoxidable.							
6.3 Cara externa Balde Acero Inoxidable.							
Técnica: Hisopado							
7	<p style="text-align: center;">JARRA DE ACERO INOXIDABLE</p> <p>PUNTO 7</p> 	<table border="1"> <tr><td>7.1 Fondo Jarra Acero Inoxidable</td></tr> <tr><td>7.2 Cara lateral Jarra Acero Inoxidable.</td></tr> <tr><td>7.3 Cara externa Jarra Acero Inoxidable.</td></tr> <tr><td>Técnica: Hisopado</td></tr> </table>	7.1 Fondo Jarra Acero Inoxidable	7.2 Cara lateral Jarra Acero Inoxidable.	7.3 Cara externa Jarra Acero Inoxidable.	Técnica: Hisopado	
7.1 Fondo Jarra Acero Inoxidable							
7.2 Cara lateral Jarra Acero Inoxidable.							
7.3 Cara externa Jarra Acero Inoxidable.							
Técnica: Hisopado							
8	<p style="text-align: center;">JARRA PLÁSTICA</p> <p>PUNTO 8</p> 	<table border="1"> <tr><td>8.1 Fondo Jarra Plástica</td></tr> <tr><td>8.2 Cara lateral Jarra Plástica</td></tr> <tr><td>8.3 Cara externa Jarra Plástica</td></tr> <tr><td>Técnica: Hisopado</td></tr> </table>	8.1 Fondo Jarra Plástica	8.2 Cara lateral Jarra Plástica	8.3 Cara externa Jarra Plástica	Técnica: Hisopado	
8.1 Fondo Jarra Plástica							
8.2 Cara lateral Jarra Plástica							
8.3 Cara externa Jarra Plástica							
Técnica: Hisopado							
9	<p style="text-align: center;">TANQUE DE ACERO INOXIDABLE 200L</p> <p>PUNTO 9</p> 	<table border="1"> <tr><td>9.1 Fondo Tanque 200L Acero inoxidable.</td></tr> <tr><td>9.2 Cara lateral Tanque 200L Acero Inoxidable.</td></tr> <tr><td>9.3 Cara externa Tanque 200L Acero Inoxidable.</td></tr> <tr><td>Técnica: Hisopado</td></tr> </table>	9.1 Fondo Tanque 200L Acero inoxidable.	9.2 Cara lateral Tanque 200L Acero Inoxidable.	9.3 Cara externa Tanque 200L Acero Inoxidable.	Técnica: Hisopado	
9.1 Fondo Tanque 200L Acero inoxidable.							
9.2 Cara lateral Tanque 200L Acero Inoxidable.							
9.3 Cara externa Tanque 200L Acero Inoxidable.							
Técnica: Hisopado							

10	<p>TANQUE DE ACERO INOXIDABLE 100 L</p> <p>PUNTO 10</p> 	<table border="1"> <tr> <td>10.1 Fondo Tanque 100L Acero Inoxidable.</td> </tr> <tr> <td>10.2 Cara lateral Tanque 100L Acero Inoxidable.</td> </tr> <tr> <td>10.3 Cara externa Tanque 100L Acero Inoxidable.</td> </tr> <tr> <td>Técnica: Hisopado</td> </tr> </table>	10.1 Fondo Tanque 100L Acero Inoxidable.	10.2 Cara lateral Tanque 100L Acero Inoxidable.	10.3 Cara externa Tanque 100L Acero Inoxidable.	Técnica: Hisopado
10.1 Fondo Tanque 100L Acero Inoxidable.						
10.2 Cara lateral Tanque 100L Acero Inoxidable.						
10.3 Cara externa Tanque 100L Acero Inoxidable.						
Técnica: Hisopado						
11	<p>TANQUE DE ACERO INOXIDABLE 50 L</p> <p>PUNTO 11</p> 	<table border="1"> <tr> <td>11.1 Fondo Tanque 50L Acero Inoxidable.</td> </tr> <tr> <td>11.2 Cara lateral Tanque 50L Acero Inoxidable.</td> </tr> <tr> <td>11.3 Cara externa Tanque 50L Acero Inoxidable.</td> </tr> <tr> <td>Técnica: Hisopado</td> </tr> </table>	11.1 Fondo Tanque 50L Acero Inoxidable.	11.2 Cara lateral Tanque 50L Acero Inoxidable.	11.3 Cara externa Tanque 50L Acero Inoxidable.	Técnica: Hisopado
11.1 Fondo Tanque 50L Acero Inoxidable.						
11.2 Cara lateral Tanque 50L Acero Inoxidable.						
11.3 Cara externa Tanque 50L Acero Inoxidable.						
Técnica: Hisopado						
12	<p>PALETA DE ACERO INOXIDABLE</p> <p>PUNTO 12</p> 	<table border="1"> <tr> <td>12.1 Aspa</td> </tr> <tr> <td>12.2 Mango</td> </tr> <tr> <td>Técnica: Hisopado</td> </tr> </table>	12.1 Aspa	12.2 Mango	Técnica: Hisopado	
12.1 Aspa						
12.2 Mango						
Técnica: Hisopado						
13	<p>PALETA PLÁSTICA</p> <p>PUNTO 13</p> 	<table border="1"> <tr> <td>13.1 Aspa</td> </tr> <tr> <td>13.2 Mango</td> </tr> <tr> <td>Técnica: Hisopado</td> </tr> </table>	13.1 Aspa	13.2 Mango	Técnica: Hisopado	
13.1 Aspa						
13.2 Mango						
Técnica: Hisopado						

14	<p style="text-align: center;">PALA DE PESAJE DEL PRINCIPIO ACTIVO</p> <p>PUNTO 14</p> 	<table border="1"> <tr><td>14.1 Cara interna de la pala.</td></tr> <tr><td>14.2 Cara externa</td></tr> <tr><td>14.3 Mango</td></tr> <tr><td>Técnica: Hisopado</td></tr> </table>	14.1 Cara interna de la pala.	14.2 Cara externa	14.3 Mango	Técnica: Hisopado			
14.1 Cara interna de la pala.									
14.2 Cara externa									
14.3 Mango									
Técnica: Hisopado									
15	<p style="text-align: center;">UNIFORME 1</p> <p>PUNTO 15</p> 	<table border="1"> <tr><td>15.1 Manga izquierda</td></tr> <tr><td>15.2 Manga derecha</td></tr> <tr><td>14.3 Cintura</td></tr> <tr><td>15.4 Pierna izquierda</td></tr> <tr><td>15.5 Pierna derecha</td></tr> <tr><td>15.6 Parte trasera a nivel de la cintura.</td></tr> <tr><td>Técnica: Hisopado</td></tr> </table>	15.1 Manga izquierda	15.2 Manga derecha	14.3 Cintura	15.4 Pierna izquierda	15.5 Pierna derecha	15.6 Parte trasera a nivel de la cintura.	Técnica: Hisopado
15.1 Manga izquierda									
15.2 Manga derecha									
14.3 Cintura									
15.4 Pierna izquierda									
15.5 Pierna derecha									
15.6 Parte trasera a nivel de la cintura.									
Técnica: Hisopado									
16	<p style="text-align: center;">UNIFORME 2</p> <p>PUNTO 16</p> 	<table border="1"> <tr><td>16.1 Manga izquierda</td></tr> <tr><td>16.2 Manga derecha</td></tr> <tr><td>16.3 Cintura</td></tr> <tr><td>16.4 Pierna izquierda</td></tr> <tr><td>16.5 Pierna derecha</td></tr> <tr><td>16.6 Parte trasera a nivel de la cintura</td></tr> <tr><td>Técnica: Hisopado</td></tr> </table>	16.1 Manga izquierda	16.2 Manga derecha	16.3 Cintura	16.4 Pierna izquierda	16.5 Pierna derecha	16.6 Parte trasera a nivel de la cintura	Técnica: Hisopado
16.1 Manga izquierda									
16.2 Manga derecha									
16.3 Cintura									
16.4 Pierna izquierda									
16.5 Pierna derecha									
16.6 Parte trasera a nivel de la cintura									
Técnica: Hisopado									
17	<p style="text-align: center;">CABINA #1 / PESAJE</p> <p>PUNTO 17</p> 	<table border="1"> <tr><td>17.1 Piso</td></tr> <tr><td>17.2 Ventana</td></tr> <tr><td>17.3 Puerta corrediza</td></tr> <tr><td>Técnica: Hisopado</td></tr> </table>	17.1 Piso	17.2 Ventana	17.3 Puerta corrediza	Técnica: Hisopado			
17.1 Piso									
17.2 Ventana									
17.3 Puerta corrediza									
Técnica: Hisopado									
18	<p style="text-align: center;">CABINA #2 / TURBOEMULSOR</p> <p>PUNTO 18</p> 	<table border="1"> <tr><td>18.1 Piso</td></tr> <tr><td>18.2 Pared lateral derecha</td></tr> <tr><td>18.3 Pared lateral izquierda</td></tr> <tr><td>18.4 Pared frontal</td></tr> <tr><td>18.5 Techo</td></tr> <tr><td>18.6 Manija de la puerta de entrada.</td></tr> <tr><td>Técnica: Hisopado</td></tr> </table>	18.1 Piso	18.2 Pared lateral derecha	18.3 Pared lateral izquierda	18.4 Pared frontal	18.5 Techo	18.6 Manija de la puerta de entrada.	Técnica: Hisopado
18.1 Piso									
18.2 Pared lateral derecha									
18.3 Pared lateral izquierda									
18.4 Pared frontal									
18.5 Techo									
18.6 Manija de la puerta de entrada.									
Técnica: Hisopado									

19	PUNTO 19	<p style="text-align: center;">BALANZA</p> 	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">19.1 Centro del plato de pesada, solo AM sin contacto.</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">Técnica: Hisopado</div>
20	PUNTO 20	<p style="text-align: center;">BALANZA DE PRECISION 1</p> 	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">20.1 Cuerpo del plato de pesada</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">Técnica: Hisopado</div>
21	PUNTO 21	<p style="text-align: center;">BALANZA</p> 	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">20.1 Centro del plato de pesada, solo AM sin contacto.</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">Técnica: Hisopado</div>



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

**DIRECCIÓN DE BIBLIOTECAS Y RECURSOS DEL APRENDIZAJE
UNIDAD DE PROCESOS TÉCNICOS Y ANÁLISIS BIBLIOGRÁFICO Y DOCUMENTAL**

REVISIÓN DE NORMAS TÉCNICAS, RESUMEN Y BIBLIOGRAFÍA

Fecha de entrega: 23 / 08 / 2021

INFORMACIÓN DEL AUTOR/A (S)
Nombres – Apellidos: <i>Jessica Andrea Bolaños Sánchez</i>
INFORMACIÓN INSTITUCIONAL
Facultad: <i>Ciencias</i>
Carrera: <i>Bioquímica y Farmacia</i>
Título a optar: <i>Bioquímica Farmacéutica</i>
f. Analista de Biblioteca responsable: <i>Ing. Leonardo Medina Ñuste MSc.</i>

**LEONARDO
FABIO
MEDINA
NUSTE**

Firmado digitalmente por
LEONARDO FABIO MEDINA NUSTE
Nombre de reconocimiento (DN):
c=EC, o=BANCO CENTRAL DEL
ECUADOR, ou=ENTIDAD DE
CERTIFICACION DE INFORMACION-
ECIBCE, l=QUITO,
serialNumber=0000621485,
cn=LEONARDO FABIO MEDINA
NUSTE
Fecha: 2021.08.23 10:31:51 -05'00'



1521-DBRA-UTP-2021