



ESCUELA SUPERIOR POLITECNICA DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

**“VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE LIMPIEZA DE LA ENVASADORA DE
CREMAS COMADIS EN LA EMPRESA GINSBERG S.A. MEDIANTE EL
MÉTODO DEL TOC FUSION”**

TESIS DE GRADO

PREVIA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE

BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

PRESENTADO POR

VIVIANA GABRIELA CASTELLANOS GUANANGA

RIOBAMBA–ECUADOR

2012

AGRADECIMIENTO

A la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo por su aporte académico en mi formación profesional y personal.

A la Industria Farmacéutica GINSBERG S.A. por el apoyo brindado en la realización y culminación de esta tesis, a todo el Departamento de Calidad por comprenderme y brindarme una mano y de manera especial al Quím. Pedro Torres por ser mi mentor, maestro y amigo.

Al Dr. Carlos Pilamunga por su valiosa colaboración y asesoramiento en la dirección de la presente Tesis.

Al BQF. Víctor Guangasig por aceptar formar parte de este gran reto.

A todas las personas que colaboraron de cualquier manera para la culminación de este trabajo de investigación.

DEDICATORIA

En primer lugar el agradecimiento es a Dios por permitirme cumplir con esta meta tan anhelada, a mi mami por ser mi ejemplo de lucha y perdón, cuyo apoyo es y será el impulso diario en mi vida.....MAMI GRACIASjjjjj por ud.....lo logre, a mis hermanos por ser mi motivación para seguir adelante, a mis amigos que estuvieron ahí cuando los necesitaba para darme una mano, a Washington Bermeo por cuidar de mí y de mi corazón, por permitirme ser parte de tu vida y compartir una vida contigo, A mi gorda Hermosa Domenica por ser mi motor y motivo. A mi Tía Nashito, cuyo ejemplo de amor y disciplina lograron que llegue a cumplir esta meta, a toda mi familia que me dieron cariño, amor y nunca me faltó su apoyo, a todos GRACIASjjjjjjj.

ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

El Tribunal de Tesis certifica que: El trabajo de investigación: “**VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE LIMPIEZA DE LA ENVASADORA DE CREMAS COMADIS EN LA EMPRESA GINSBERG S.A. MEDIANTE EL MÉTODO DEL TOC FUSION**”, de responsabilidad de la señorita egresada Viviana Gabriela Castellanos Guananga , ha sido prolijamente revisado por los Miembros del Tribunal de Tesis, quedando autorizada su presentación.

FIRMA

FECHA

Dr. Silvio Alvarez

DECANO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS

Dr. Carlos Pilamunga

DIRECTOR DE TESIS

BQF. Víctor Guangasig

MIEMBRO DE TRIBUNAL

Tglo. Carlos Rodríguez

DIRECTOR DEL CENTRO DE DOCUMENTACIÓN

NOTA DE TESIS ESCRITA

Yo, Viviana Gabriela Castellanos Guananga soy responsable de las ideas, doctrinas y resultados expuestos en esta Tesis; y el patrimonio intelectual de la Tesis de Grado, pertenece a la ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO, y a la Industria Farmacéutica GINSBERG S.A.

VIVIANA GABRIELA CASTELLANOS GUANANGA

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

FDA	Food and Drug Administration
GMP	Good Manufacturing Practices
pH	Potencial Hidrógeno
USP	United States Pharmacopeia
HPLC	High Pressure Liquid Cromatography
ppm	Partes por millón
RSD	Desviación estándar relativa
°C	Grados Celsius
BPF	Buenas Prácticas de Fabricación
OMS	Organización mundial de la salud
API	Ingredientes farmacéuticos activos
COP	Clean-Out-of- Place
CIP	Clean-In-Place
POE	Procedimiento Operativo Estándar
NIR	Espectrofotometría en Infrarrojo cercano
TOC	Carbono orgánico total
MIR	Espectrofotometría de Infrarrojo medio
UV	Ultravioleta
LTD	Lowest Therapeutic Dose
LD50	Dosis letal 50
UFC	Unidades formadoras de colonia
INEN	Instituto Nacional Ecuatoriano de Normalización
LAL-GEL-CLOT.	Coagulo de gel de LAL
LAL	Limulus Amebocyte Lysate
ppb	partes por billón
EP	Farmacopea Europea
JP	Farmacopea Japonesa
COT	Carbono Orgánico Total

IC	Carbono Inorgánico
SCH	Sistema de control de humedad
NDIR	Sensor de infrarrojo no dispersivo
FPI	Interferómetro Fabry-Perot
GE	General
EU	Unidades de endotoxina
ID	Identificación
HSD	Honestly Significantly Different
M1	Muestra 1
M2	Muestra 2
M3	Muestra 3

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ÍNDICE DE FIGURAS

ÍNDICE DE TABLAS

ÍNDICE DE GRÁFICOS

ÍNDICE DE CUADROS

ÍNDICE DE FOTOGRAFÍAS

ÍNDICE DE ANEXOS

RESUMEN	i
INTRODUCCIÓN	iii
ANTECEDENTES	vi
JUSTIFICACIÓN	viii
OBJETIVOS	x

CAPITULO I

1. MARCO TEORICO	1
1.1. Introducción:	1
1.2. Limpieza	3
1.2.1. PASOS PARA LA LIMPIEZA:	3
1.2.1.1. Lavado:	3
1.2.1.2. Aplicación de detergente:	4
1.2.1.3. Enjuague:	4
1.2.1.4. Sanitización/ desinfección:	4
1.2.1.5. Enjuague final:	4
1.2.2. TIPOS DE LIMPIEZA:	5
1.2.2.1. Limpieza manual de equipos	5
1.2.2.2. Limpieza Automatizada de equipos	7
1.2.2.2.1. COP (Clean-Out-of- Place)	7
1.2.2.2.2. CIP (Clean-In-Place)	7
1.3. Validación de limpieza	8
1.4. Documentación	10
1.4.1. Procedimiento operativo estándar de limpieza	10
1.4.2. Protocolo de validación de limpieza	12
1.4.3. Informes de validación	16
1.5. Personal	18
1.6. Equipo	18

1.7.	Definición de peor caso (worst case).....	19
1.8.	Toma de muestras	20
1.8.1.	Muestreo de superficie directa.....	21
1.8.2.	Muestreo por enjuague.....	22
1.9.	Detergentes	22
1.9.1.	Clasificación de los detergentes.....	24
1.9.1.1.	Detergentes alcalinos	24
1.9.1.2.	Detergentes ácidos	24
1.9.1.3.	Solventes	24
1.9.1.4.	Acondicionadores acuosos.....	24
1.9.1.5.	Surfactantes.....	25
1.9.1.5.1.	Surfactantes aniónicos.....	25
1.9.1.5.2.	Surfactantes catiónicos.....	26
1.9.1.5.3.	Surfactantes no-iónicos	27
1.10.	Desinfectantes.....	27
1.10.1.	tego51	29
1.10.1.1.	modo de uso.....	29
1.10.2.	alcohol70%	30
1.10.2.1.	propiedadesfísico-químicas	30
1.10.2.2.	mecanismo de acción.....	30
1.10.2.3.	espectro de actividad	31
1.11.	Métodos de análisis:.....	31
1.11.1.	métodos específicos:.....	32
1.11.1.1.	hplc cromatografía de líquidos de alta resolución	32
1.11.1.1.1.	ventajas:	33
1.11.1.1.2.	limitaciones:.....	33
1.11.1.1.3.	aspectos especiales para la validación:.....	33
1.11.2.	métodos inespecíficos:.....	33
1.11.2.1.	pH	33
1.11.2.1.1.	Ventajas:	34
1.11.2.1.2.	Limitaciones:	34
1.11.2.2.	Conductividad.....	34
1.11.2.2.1.	Ventajas:	34
1.11.2.2.2.	Limitaciones:	34
1.11.2.3.	Titulación.....	35
1.11.2.3.1.	Ventajas:	35
1.11.2.3.2.	Limitaciones:	35
1.11.2.3.3.	Aspectos Especiales para la Validación:	35
1.11.2.4.	Espectrofotometría en UV	35
1.11.2.4.1.	Ventajas:	36
1.11.2.4.2.	Limitaciones:	36

1.11.2.4.3.Aspectos Especiales para la validación:	36
1.11.2.5.Carbono orgánico total (TOC – Total Organic Carbon).....	36
1.11.2.5.1.Ventajas:	37
1.11.2.5.2.Limitaciones:	37
1.11.2.5.3.Aspectos Especiales para la validación:	38
1.11.2.6.Análisis Gravimétrico.....	38
1.11.2.6.1.Ventajas:	38
1.11.2.6.2.Limitaciones:	38
1.11.2.6.3.Aspectos Especiales para la Validación:	38
1.12. Establecimiento de límites	38
1.12.1.criterios de límites de aceptación.....	39
1.12.1.1.Límite Físico:.....	39
1.12.1.2.Límite Químico.....	40
1.12.1.3.Límite Microbiológico.....	41
1.13. Agua para uso farmacéutico	41
1.13.1.pruebas y ensayos realizados	42
1.13.1.1.Determinación de cloro residual	42
1.13.1.2.Determinación de pH.....	42
1.13.1.3.Determinación de conductividad	43
1.13.1.4.Recuento de bacterias y determinación de presencia de patógenos	43
1.13.1.5.Determinación de endotoxinas bacterianas	44
1.13.2.Criterios de aceptación	44
1.14. TOC fusion	46
1.14.1.Descripción del equipo y sus partes	48
1.14.1.1.Automuestreador	49
1.14.1.2.Banner display	49
1.14.1.3.Válvula de siete vías del equipo TOC	50
1.14.1.4.Eliminador de Carbono inorgánico.....	50
1.14.1.5.Reactor UV	51
1.14.1.6.Eliminador de halógenos	52
1.14.1.7.Sistema de control de humedad	52
1.14.1.8.Sensor de infrarrojo no dispersivo (NDIR)	53

CAPITULO II

2. PARTE EXPERIMENTAL	55
2.1. DISEÑO EXPERIMENTAL	55
2.1.1. Características del diseño experimental	55
2.1.2. Factores del estudio	55
2.1.3. Manejo específico del experimento.....	56
2.1.3.1. Lugar y pruebas de ensayo.....	56

2.2.	Protocolo de validación	56
2.2.1.	Objetivo	56
2.2.2.	Alcance	57
2.2.3.	Responsabilidades	57
2.2.4.	Características técnicas y descripción del equipo	58
2.2.5.	Procedimiento de limpieza	59
2.2.5.1.	procedimiento de limpieza de la envasadora de cremas comadis	59
2.2.6.	Descripción del procedimiento de análisis.....	60
2.2.6.1.	Requerimientos Generales	60
2.2.6.2.	Análisis Químico:.....	60
2.2.6.2.1.	Inspección visual: Se utiliza como primer criterio	60
2.2.6.2.2.	Muestreo de superficies por hisopado	60
2.2.6.2.3.	Análisis por el método de TOC	60
2.2.6.3.	Análisis Microbiológico:.....	61
2.2.7.	Criterio de aceptación.....	61
2.2.8.	Resultados.....	62
2.2.9.	Acciones correctivas.....	62
2.3.	Técnicas a seguir para la validación de limpieza.....	63
2.3.1.	Título: control organoléptico y visual del equipo limpio.....	63
2.3.2.	Título: muestreo directo de la superficie o técnica del swabbing	65
2.3.3.	Título: análisis de las muestras por toc.....	69

CAPITULO III

3.	RESULTADOS Y DISCUSIONES	72
----	---------------------------------------	-----------

CAPITULO IV

4.	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	82
4.1.	CONCLUSIONES.....	82
4.2.	RECOMENDACIONES	84
	BIBLIOGRAFIA	85
	ANEXOS	92

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA No. 1 Descripción del proceso de limpieza manual	6
FIGURA No. 2 Alquil éter sulfato	26
FIGURA No. 3 Alquil sulfato linear	26
FIGURA No. 4.Ácidos grasos y jabones.....	26
FIGURA No. 5 Esquerato	27
FIGURA No. 6 Amonio cuaternario	27
FIGURA No. 7 Surfactante no iónico	27
FIGURA No. 8 Extracción con agua y medición de toc	48
FIGURA No. 9 Puntos de muestreo de la envasadora de cremas comadis	61
FIGURA No. 10 Esquema de hisopado.....	67
FIGURA No. 11 Recolección de muestra en viales prelavados.....	68

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA No 1.	Las técnicas más comunes de muestreo utilizado en la limpieza de las validaciones	21
TABLA No 2.	Características físico-químicas TEGO 51	29
TABLA No 3.	Clasificación de los métodos de muestreo	32
TABLA No 4.	Criterios de aceptación de la calidad del agua purificada	45
TABLA No 5.	Criterios de aceptación de la calidad del agua estéril para inyección ..	46
TABLA No 6.	Lista de código de colores	50
TABLA No 7.	Envasadora de cremas COMADIS	58

ÍNDICE DE GRÁFICOS

GRÁFICO No 1.	Promedio de las concentraciones expresados en ppm carbono obtenidos de los puntos críticos de la envasadora de cremas comadis, primera muestra, Departamento De Control De Calidad, Empresa Farmaceutica Ginsberg S.A., Quito, 2011.	73
GRÁFICO No 2.	Comparacion entre las concentraciones expresado en ppm Carbono Obtenidos de los puntos críticos de la Envasadora de Cremas COMADIS, Primera Muestra, Departamento de Control de Calidad, Empresa Farmaceutica Ginsberg S.A., Quito, 2011.	74
GRÁFICO No 3.	Promedio de las concentraciones expresados en ppm Carbono obtenidos de los puntos críticos de la envasadora de cremas COMADIS, Segunda muestra, Departamento de Control De Calidad, Empresa Farmaceutica Ginsberg S.A., Quito, 2011.	75
GRÁFICO No 4.	Comparacion entre las concentraciones expresado en ppm Carbono obtenidos de los puntos críticos de la envasadora de cremas COMADIS, Segunda muestra, Departamento de Control de calidad, Empresa Farmaceutica Ginsberg S.A., Quito, 2011.	76
GRÁFICO No 5.	Promedio de las concentraciones expresados en ppm Carbono obtenidos de los puntos críticos de la envasadora de cremas COMADIS, Tercer muestra, Departamento de Control de Calidad, Empresa Farmaceutica Ginsberg S.A., Quito, 2011.	78
GRÁFICO No 6.	Comparacion entre las concentraciones expresado en ppm Carbono obtenidos de los puntos críticos de la envasadora de cremas COMADIS, Tercer muestra, Departamento de Control de Calidad, Empresa Farmaceutica Ginsberg S.A., Quito, 2011.	79
GRÁFICO No 7.	Comparacion entre las concentraciones promedio (ppm C) Obtenidos de los seis puntos críticos de la envasadora de cremas COMADIS, Departamento de Control de Calidad, Empresa Farmaceutica Ginsberg S.A., Quito, 2011.	80

ÍNDICE DE CUADROS

CUADRO No.1.	Resultados del primer muestreo, mediante TOC, Validacion limpieza envasadora de cremas Comadis, Departamento de Control de Calidad, Empresa Farmaceutica Ginsberg S.A. Quito, 2011	72
CUADRO No. 2.	Resultados del segundo muestreo, mediante TOC, Validacion limpieza de la envasadora de cremas Comadis, Departamento de Control de Calidad, Empresa Farmaceutica Ginsberg S.A. Quito, 2011	75
CUADRO No. 3.	Resultados del tercer muestreo, mediante TOC, Validacion limpieza de la envasadora de cremas Comadis, Departamento de Control de Calidad, Empresa Farmaceutica Ginsberg S.A. Quito, 2011	77
CUADRO No. 4.	Resumen de datos tomados de la envasadora de cremas Comadis de los seis puntos criticos despues de la produccion, Departamento de Control de Calidad, Empresa Farmaceutica Ginsberg s.a. Quito, 2011	80
CUADRO No. 5.	Resultados de analisis de varianza de un factor.....	81
CUADRO No. 6.	Resultado estadistico para grupos homogeneos aplicando tukey	81

INDICE DE FOTOGRAFIAS

FOTOGRAFÍA No. 1 Vista frontal del equipo TOC	48
FOTOGRAFÍA No. 2 Autosampler	49
FOTOGRAFÍA No. 3 Banner display del equipo TOC	49
FOTOGRAFÍA No. 4. Válvula de siete vías del equipo TOC	50
FOTOGRAFÍA No. 5 Eliminador de carbono inorgánico	51
FOTOGRAFÍA No. 6 Reactor uv.....	51
FOTOGRAFÍA No. 7 Eliminador de halogenos	52
FOTOGRAFÍA No. 8 Secador de permeacion.....	53
FOTOGRAFÍA No. 9 Trampa de niebla	53
FOTOGRAFÍA No. 10 Diagrama del detector NDIR.....	54

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO N° 1 Equipo TOC FUSION	92
ANEXO N° 2 Hisopos para el muestreo.....	92
ANEXO N° 3 Inspeccion visual dl equipo	93
ANEXO N° 4 Paso previo al hisopado	93
ANEXO N° 5 Hisopado.....	94
ANEXO N° 6 Toma de la muestra por hisopado.....	94
ANEXO N° 7 Hoja de trabajo de validacion de limpieza y analisis microbiologico	95
ANEXO N° 8 Reporte de analisis por TOC FUSION 14 de Noviembre del 2011	96
ANEXO N° 9 Reporte de analisis por TOC FUSION 14 de Noviembre del 2011	97
ANEXO N° 10 Reporte de analisis por TOC FUSION 14 de Noviembre del 2011	98
ANEXO N° 11 Reporte de analisis por TOC FUSION 14 de Noviembre del 2011	99

RESUMEN

La presente investigación tiene como objetivo Validar el método de limpieza que se emplea para el lavado de la Envasadora de cremas COMADIS.

La metodología utilizada se basó en establecer los 6 puntos críticos a muestrear siguiendo el criterio de “Worst case”, se procedió a evaluar la limpieza empleando como primer criterio la inspección visual y organoléptica, se empleó como técnica de muestreo el Swabbing y como método de análisis la Determinación de Carbono Orgánico Total, entre los materiales usados constan hisopos con bajo nivel de Carbono, disolvente agua con baja conductividad y bajo nivel de carbono, viales para uso TOC, y Equipo de determinación de Carbono TOC FUSION.

Se obtuvo como resultados una media general para el 1er muestreo 0,9615 ppmC para el 2do muestreo 1,2485 ppmC y el 3er muestreo 0,5675 ppmC, una desviación estándar de 0,6864 encontrándose todos los datos dentro del límite aceptable menor a 10 ppm C.

Con lo argumentado se demuestra que el método de análisis por carbono Orgánico Total (TOC) es un método válido y fiable para la determinación cuantitativa de cualquier residuo contaminante. Después de haber cumplido con todos los criterios de evaluación se declara VALIDADO el proceso de limpieza de la envasadora de cremas COMADIS de la empresa farmacéutica Ginsberg Ecuador.

Se recomienda que previamente al inicio de la validación se deba capacitar al personal del manejo de los equipos además verificar que todo el material empleado este limpio y libre de Carbono para asegurar resultados confiables y reproducible.

SUMMARY

This research aims to Validate a method for cleaning is used to wash the filler creams COMADIS.

The methodology is based on establishing 6 spots to sample following the principle of "Worst case", were assessed using cleaning first criterion visual inspection and organoleptic technique was used as Swabbing and sampling as the method of analysis Determination of Carbon Total organic, including materials used comprise low swabs Carbon solvent water with low conductivity and low carbon level, vials TOC for use and Carbon Team TOC determination FUSION.

Such analysis indicated an overall average for the sampling 0.9615 1st ppmC sampling for 2nd and 3rd ppmC 1.2485 0.5675 ppmC sampling, a standard deviation 0.6864 finding all data within the limits less than 10 ppm acceptable C.

With the arguments it is shown that the method of analysis for organic carbon Total (TOC) is a valid and reliable method for the quantitative determination of any residual contaminants. Having met all evaluation criteria stated validated cleaning process C MADIS cream packaging pharmaceutical company Ginsberg Ecuador.

It is recommended that prior to the start of the validation should train management staff teams also verify that all material employee is clean and free of carbon to ensure reliable results and reproducible.

INTRODUCCIÓN

La vocación de la industria farmacéutica desde siempre ha sido producir medicamentos de calidad y con total garantía de seguridad. Con los años, se han ido desarrollando recomendaciones e incorporando requerimientos que han evolucionado hasta una reglamentación estricta.

La industria farmacéutica al elaborar productos destinados a curar la enfermedad, salvar vidas o mejorar la calidad de vida, no puede permitirse el mínimo margen para el error. Los medicamentos están destinados principalmente a promover la buena salud, sin embargo, cuando los compuestos residuales permanecen en el proceso de fabricación, el potencial de los efectos secundarios de los niveles tóxicos de contaminantes aumenta.

Para las industrias alcanzar un nivel de calidad de los medicamentos requiere garantizar que cada una de las etapas de la producción se realiza de forma adecuada y cumpliendo aquellos parámetros de calidad que se han establecido previamente. Y este máximo grado de seguridad tan sólo lo proporcionan los procesos de validación. No hay que olvidar que para obtener medicamentos seguros y eficaces de forma continuada, es necesario que su calidad sea constante. Este objetivo sólo se alcanza cuando las especificaciones que se aplican están basadas en procedimientos validados.

Sin embargo, a pesar de los esfuerzos de control y fabricación, se exige una mejora continua y máximas garantías de la calidad. Y es en el avance para conseguir un total dominio de la calidad, cuando surge el concepto de validación.

La presente investigación se efectuó en el laboratorio Farmacéutico GINSBERG S.A. ubicada en la ciudad de Quito, una empresa orgullosamente ecuatoriana cuyo axioma principal es *"la calidad no se controla en un producto, la calidad se construye durante su fabricación"* su política de calidad tiene como objetivo principal ofrecer una amplia gama de productos con precios económicos pero de una elevada calidad e ahí el compromiso que la empresa tiene con sus clientes.

La empresa GINSBERG al poseer el certificado ISO 9001:2008 rige su trabajo en el manejo de Instructivos de Trabajo ó POE de tal manera que existen instrucciones escritas y completas que especifican formulaciones, equipos, documentación operativa y procedimientos que facilitan el trabajo de las áreas productivas.

Las validaciones tanto del método analítico como de la limpieza forman un eslabón importante dentro de la Gestión de calidad dentro de una empresa farmacéutica e incluso es un requisito que la Norma de Salud Ecuatoriana exige, por tal razón GINSBERG al ser una empresa joven no escatima gastos si de calidad se trata, ya que ofrece productos con un alto estándar de calidad para llegar en un futuro a competir en mercados internacionales y mantenerse en el mercado nacional.

Estandarizar los procedimientos de limpieza es un punto importante previo a la validación del mismo, no solo porque la calidad del producto puede ser afectada por la acumulación de polvo y por la contaminación microbiana, sino también porque la contaminación cruzada la cual podría llevar a serios efectos adversos en los pacientes.

Es así que toma importancia la validación de limpieza que busca entre sus objetivos verificar la eficacia del procedimiento de limpieza y demostrar que el equipo está consistentemente limpio de producto, de residuos de detergente y de microorganismos a un nivel aceptable, para prevenir una posible contaminación y contaminación cruzada, como regla de la empresa la limpieza deberá ser realizada de acuerdo al procedimiento de limpieza documentado y la evaluación de la efectividad del procedimiento de limpieza deberá efectuarse por la evaluación cualitativa (visual) y cuantitativa (niveles de los residuos de droga y agente de limpieza).

Previamente se establecieron los objetivos de esta investigación siendo el objetivo general: Establecer evidencia documentada que permita demostrar que los procedimientos de limpieza de la envasadora de cremas Comadis de GINSBERG Ecuador S.A. eliminan satisfactoriamente trazas de producto o detergentes para lo cual el equipo fue previamente limpiado siguiendo el procedimiento de limpieza establecido, como métodos se utilizo la técnica del muestreo directo de superficies por hisopo los mismos que fueron cuantificados mediante la determinación del Carbono Orgánico Total.

Entre los objetivos específicos que se ha planteado en el presente trabajo se puede mencionar que se buscó estandarizar el procedimiento de limpieza de la envasadora de cremas COMADIS del Laboratorio Farmacéutico GINSBERG S.A. además de verificar que los residuos de las sustancias usadas para la limpieza y desinfección de la Envasadora de cremas COMADIS se encuentren dentro del límite de aceptación mediante el método del TOC FUSION analizador de carbono total, establecer un instructivo escrito para la validación del procedimiento de limpieza de la Envasadora de cremas COMADIS del Laboratorio Farmacéutico Ginsberg Ecuador S.A., para asegurar que los resultados sean confiables, reproducibles y que se encuentren dentro del rango de establecido.

ANTECEDENTES

Para la FDA exigir que el equipo se limpie antes de su uso no es nada nuevo, en el Reglamento de 1963 GMP (Parte 133.4) se señaló lo siguiente " El equipo se mantendrá limpio y ordenado".

Una sección muy similar acerca de la limpieza del equipo (211.67) se incluyó en 1978 en los reglamentos de CGMP. Por supuesto, la razón principal para exigir equipos de limpieza es prevenir la contaminación o la adulteración de medicamentos. Históricamente, los investigadores de la FDA han buscado insalubridad graves debido a una limpieza inadecuada y mantenimiento de equipos y / o deficientes sistemas de control de polvo. Además, históricamente hablando, la FDA estaba más preocupada por la contaminación de los productos farmacéuticos no penicilínicos con penicilinas o la contaminación cruzada de los medicamentos con esteroides potentes o las hormonas. Un número de productos han sido retirados del mercado durante la última década debido al alto potencial de contaminación cruzada.

Un acontecimiento que aumentó la conciencia de la FDA de la posibilidad de contaminación cruzada debido a procedimientos inadecuados fue la retirada en 1988 de un producto farmacéutico terminado, colestiramina resina USP. El producto farmacéutico a granel utilizado para producir el producto se había contaminado con bajos niveles de productos intermedios y productos de degradación de la producción de plaguicidas agrícolas. La contaminación cruzada en este caso se cree que fue debido a la reutilización de los disolventes recuperados.

El concepto de validación, en concordancia con la fabricación de medicamentos, surgió hace 20 años (6-7). Fue cuando la FDA (Food and Drug Administration) revisó las normas relativas al control de la fabricación de los productos farmacéuticos. Estas normas son conocidas como las GMP2 (Good Manufacturing Practices) o cGMP3 (current Good Manufacturing Practices). En 1978, la palabra validación apareció por vez primera en algunas secciones de las GMP. Sin embargo, en el capítulo de definiciones, el término no aparecía.

Más tarde en un documento interno de la FDA se definía validación de forma sencilla: un proceso de fabricación validado es uno que ha sido comprobado que hace lo se proponía o intentaba hacer. En este momento destacan las aportaciones que hizo Loftus, como inspector de la FDA, a su entendimiento y difusión. Ni que decir tiene, que la definición ha sido revisada, corregida, completada y actualizada; en los 20 años posteriores y hasta hoy se han añadido ideas que pudieron parecer subliminales o incluso novedosas pero de las cuales se deben destacar tres aspectos principales:

- Necesidad de documentar el proceso de validación, es decir disponer de todo por escrito.
- Necesidad de que provea un alto grado de seguridad de proceso, es decir la certeza de que el sistema

La validación de métodos es una de las medidas universalmente reconocidas como parte necesaria de todo sistema completo de garantía de calidad en la química analítica.

Ginsberg es una empresa relativamente joven en el mercado, pero con una alta visión de calidad reflejada en su certificado BMP. Es por eso que cumpliendo ciertos requisitos para estas normas internacionales ha venido desarrollando la validación de algunos métodos analíticos y de limpieza de envasadoras, encapsuladoras, etc. Las cuales las realizaron orgullosamente estudiantes de nuestra escuela obteniendo resultados que se enmarcan dentro de los estándares internacionales de calidad.

JUSTIFICACIÓN

La validación de limpieza es fundamental en laboratorios farmacéuticos cuyo ámbito es la fabricación de multiproductos y debe ser ejecutada, entre otros, para equipos, procedimientos de sanitización y lavado de vestuario.

Dentro de la normativa de las buenas prácticas de manufactura y la FDA se considera la limpieza un punto crítico durante el proceso de producción de medicamentos es motivo por el cual la Industria Farmacéutica busca la prevención de una posible contaminación cruzada de materias primas y productos farmacéuticos, ya que dichos productos farmacéuticos pueden ser contaminados por una variedad de sustancias tales como contaminantes asociados con microorganismos, productos anteriores (ingredientes farmacéuticos activos (API) y residuos de excipientes), residuos de agentes de limpieza, materiales suspendidos en el aire, tales como polvo y material particulado, lubricantes y materiales auxiliares, tales como desinfectantes y residuos de productos de descomposición de:

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

Es así que los procedimientos de limpieza adecuados, desempeñan un rol importante en la prevención de contaminación y contaminación cruzada en la fabricación de los medicamentos.

Por tal razón la validación de los métodos de limpieza aporta evidencia documentada que un procedimiento de limpieza aprobado, proporcionará un equipo limpio, adecuado para el uso previsto.

Y uno de los objetivos principales de la validación de limpieza es demostrar que el equipo está consistentemente limpio de producto, de residuos de detergente y de microorganismos a un nivel aceptable, para prevenir una posible contaminación y contaminación cruzada.

Las validaciones tanto del método analítico como de la limpieza forman un eslabón importante dentro de la Gestión de calidad dentro de una empresa farmacéutica e incluso es un requisito que la Norma de Salud Ecuatoriana exige por tal razón GINSBERG al ser una empresa joven no escatima gastos si de calidad se trata, ya que ofrece productos con un alto estándar de calidad para llegar en un futuro a competir en mercados internacionales y mantenerse en el mercado nacional.

Es así que el Departamento de Control de Calidad busca cumplir con todas las normas que rigen a toda empresa que fabrica medicamentos y validaciones al ser un punto esencial en el proceso no es la excepción.

GINSBERG es una empresa en evolución la cual ha visto en los nuevos profesionales una alternativa de crecimiento mutuo, por tal razón brinda sus instalaciones para que jóvenes profesionales o egresados adquieran los conocimientos de lo que es en sí una EMPRESA FARMACEUTICA de tal forma que no niega la oportunidad a jóvenes estudiantes o profesionales de nuestra prestigiosa universidad.

La empresa GINSBERG con la finalidad de garantizar productos de calidad para satisfacer las necesidades de los consumidores, se ha visto en la necesidad de implementar validaciones de métodos, los mismos que garantizarán calidad en cuanto a uniformidad de dosis y dosis exacta, que es lo que el paciente necesita.

Además hay un beneficio para la empresa ya que al contar con estos instructivos validados se reduce la posibilidad de cometer errores en alguna parte del análisis, eliminando costos de re-análisis, tiempo de liberación del producto, etc.

Con la validación del método analítico se crean precedentes para futuros estudios interlaboratorios, los cuales pueden certificar la calidad de la empresa GINSBERG.

OBJETIVOS

GENERAL

Establecer evidencia documentada que permita demostrar que los procedimientos de limpieza de la envasadora de cremas COMADIS de Ginsberg Ecuador S.A. eliminan satisfactoriamente trazas de producto o detergentes.

ESPECÍFICOS

- a. Estandarizar el procedimiento de limpieza de la envasadora de cremas COMADIS del Laboratorio Farmacéutico GINSBERG S.A.
- b. Verificar que los residuos de las sustancias usadas para la limpieza y desinfección de la Envasadora de cremas COMADIS se encuentren dentro del límite de aceptación mediante el método del TOC FUSION analizador de carbono total y análisis microbiológico.
- c. Establecer un instructivo escrito para la validación del procedimiento de limpieza de la Envasadora de cremas COMADIS del Laboratorio Farmacéutico Ginsberg Ecuador S.A., para asegurar que los resultados sean confiables, reproducibles y que se encuentren dentro del rango de establecido.

CAPITULO I

1. MARCO TEORICO

1.1. INTRODUCCIÓN:

Dentro de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) la validación constituye uno de los principales requisitos de calidad a cumplir para garantizar la satisfacción del consumidor. Un sistema validado es un sistema estable capaz y robusto (13). Con la validación se logra el aseguramiento de la calidad, reducción de costo, aumento de productividad, cumplimiento de regulaciones y normas y optimización de proceso. (14)

La OMS defiende a la validación como: el acto documentado de probar que cualquier procedimiento, proceso, equipo, material, actividad o sistema conduce realmente a los resultados esperados (15).

Validar representa la voluntad de invertir en el conocimiento del proceso, en la comprensión de las relaciones entre los diferentes parámetros y en la comprensión de las relaciones entre proceso y su entorno para al final establecer las óptimas y repetirlo (18).

Sin embargo, la cualificación y la validación son vocablos que también se confundían hace algún tiempo. Definitivamente, la cualificación se refiere esencialmente al funcionamiento de la maquinaria, equipos y aparatos de laboratorio, de los cuales se ha de demostrar experimental y documentalmente que funcionan de acuerdo con el uso previsto. La validación se refiere a procesos, sistemas y métodos y supone establecer una evidencia documentada de que un proceso se realiza y produce un producto que está dentro de las especificaciones predeterminadas (19)

Los productos farmacéuticos e ingredientes farmacéuticos activos (API) pueden estar contaminados por otros productos farmacéuticos o API, por parte de agentes de limpieza, por microorganismos o por cualquier otro material (por ejemplo, transmitida por el aire partículas, polvo, lubricantes, materias primas, productos intermedios, auxiliares). En muchos casos, el mismo equipo puede ser utilizado para el procesamiento de diferentes productos. Para evitar la contaminación de los productos farmacéuticos los procedimientos adecuados de limpieza son esenciales.

Los procedimientos de limpieza deben seguir estrictamente los métodos cuidadosamente establecidos y validados. Esto se aplica igualmente a la fabricación de productos farmacéuticos e ingredientes farmacéuticos activos (APIs). En cualquier caso, los procesos de fabricación tienen que ser diseñadas y realizadas de tal manera que la contaminación se reduce a un nivel aceptable.

Con la validación se consigue:

- ✓ En el Aseguramiento de la calidad: la validación es un elemento clave para dicho propósito.
- ✓ Optimización de Procesos: la validación de un proceso permite obtener una máxima eficiencia mientras se mantienen los estándares de calidad.
- ✓ Reducción de costos: la validación permite disminuir gastos de producción sin alterar la calidad del producto.
- ✓ Cumplir con las Regulaciones Gubernamentales, organismos tanto nacionales como internacionales (OMS) exigen que los procesos de producción de formas farmacéuticas se encuentren validados.

Los beneficios de validar son:

- ✓ Previene las desviaciones del proceso productivo.
- ✓ Facilita el planeamiento y control de la producción.
- ✓ Optimiza el uso de los equipos y las actividades del personal.(8, 11)

1.2. LIMPIEZA

Se entiende por limpieza como el proceso de empleo correcto de productos químicos (Antimicrobianos) en una secuencia dada para disminuir la suciedad y los agentes contaminantes de forma que no se afecte la calidad del producto; teniendo en cuenta los factores que influyen directamente como la concentración, temperatura, tiempo de exposición y utilización de herramientas. Para realizar la limpieza se utilizan los agentes químicos anteriormente mencionados que disminuyen la carga residual y microbiana a límites aceptables. Esta última puede ser neutralizada inhibiendo el crecimiento bacteriano con agentes bacteriostáticos o eliminándolos con los agentes bactericidas (40).

1.2.1.PASOS PARA LA LIMPIEZA:

Con el fin de realizar un buen proceso de limpieza se deben seguir cierto orden básico citado a continuación:

1.2.1.1. Lavado:

Este paso incluye dos actividades independientes que ocasionalmente pueden realizarse simultáneamente. La primera actividad consiste en remover en seco la mayor parte de los residuos, polvo y suciedad, mediante cepillos o escobas designados para tal fin. La segunda actividad consiste en realizar un enjuague inicial con agua caliente.

Generalmente el agua caliente (50°C) es más eficiente para solubilizar una gran parte de los residuos adheridos a las superficies. Puede usarse alta presión para que la acción mecánica ayude a desprender los residuos con alto contenido en proteína y grasas. El pre-lavado debe realizarse empezando por las partes más altas del equipo y continuando hacia abajo. (40).

1.2.1.2.Aplicación de detergente:

Los detergentes tienen como finalidad desprender las partículas de las superficies y mantenerlas suspendidas en agua a fin de que se puedan enjuagar, éstos pueden ser no iónicos, catiónicos o aniónicos -que son los más comúnmente usados. Existen diversos tipos de detergentes o limpiadores que pueden seleccionarse en función del tipo de suciedad a remover, pero lo importante es recordar que los limpiadores ácidos disuelven componentes alcalinos, y que los limpiadores alcalinos disuelven restos de alimentos y componentes ácidos. (40)

1.2.1.3.Enjuague:

Una vez que el detergente ha permanecido en contacto con las superficies por el tiempo recomendado, la mezcla de detergente y residuos suspendidos debe ser removida mediante un enjuague, que típicamente es realizado de arriba a abajo con agua caliente para evitar que los residuos se vuelvan a depositar en las superficies. Antes de proceder al siguiente paso es necesario asegurarse de que los detergentes hayan sido removidos en su totalidad. (40)

1.2.1.4.Sanitización/ desinfección:

La sanitización o desinfección se puede alcanzar mediante la aplicación de métodos físicos o químicos. Los métodos físicos incluyen la aplicación de calor en forma de agua caliente o vapor, y son relativamente ineficientes. Los desinfectantes químicos son los más frecuentemente usados en la industria farmacéutica debido a su versatilidad y eficiencia, misma que puede ser afectada por el tiempo de contacto, la concentración, la temperatura, el pH, la presencia de materia orgánica y la dureza del agua. (40)

1.2.1.5.Enjuague final:

Algunos desinfectantes pueden permanecer en las superficies sin necesidad de enjuagarlos posteriormente. En otros casos, puede ser necesario un enjuague final con

agua limpia para remover los compuestos químicos aplicados. Finalmente, el equipo debe dejarse secar al aire y en caso de superficies propensas a la oxidación. (40)

1.2.2.TIPOS DE LIMPIEZA:

1.2.2.1.Limpieza manual de equipos

Es la limpieza que realizan los operarios en la cual se emplea un esfuerzo físico, utilizando cepillos, trapos y esponjas (acción mecánica). El personal debe tener la capacitación adecuada para realizar este tipo de procedimientos y de igual manera se debe brindar una supervisión al proceso manual de limpieza; este tipo de limpieza es considerada como la de mayor riesgo debido a que los equipos o partes de los equipos entran en contacto directo con el operario, además que requiere el desarme total de la máquina lo que conlleva a un mayor tiempo muerto (desarmado, lavado y ensamblado) de la máquina, lo que se ve reflejado en costos de producción. Debido a las variaciones que el o los operarios puedan tener durante el desarrollo del proceso de limpieza, no se puede llevar a cabo la validación de este, debido a que una de las principales características de una validación es la repetibilidad que debe tener el proceso; es por esto que solo es conveniente evaluar el proceso. En algunos casos estos son considerados como el caso o condición crítica de una industria. (12)

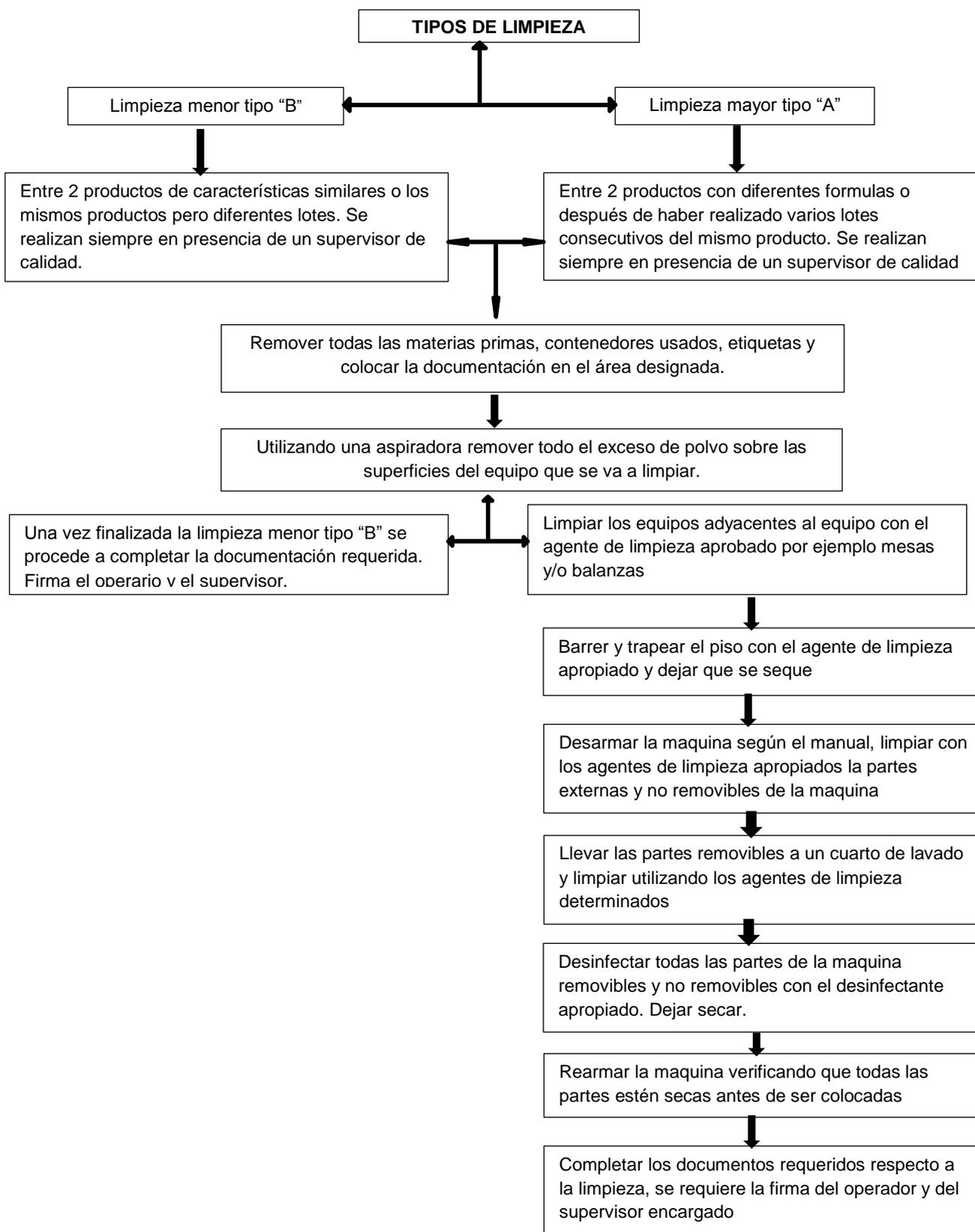


FIGURA No. 1 DESCRIPCIÓN DEL PROCESO DE LIMPIEZA MANUAL

FUENTE: MICHAEL MULLEN AND GARY FOREMAN. 2010

1.2.2.2.Limpieza Automatizada de equipos

1.2.2.2.1.COP (Clean-Out-of- Place)

Sistema automático o semi-automático de limpieza que requiere un desarme parcial de los componentes mayores de los equipo, estas son llevadas a cuartos de lavado en donde un tanque lava las partes por ciclos, utilizando diferentes agentes de limpieza (detergentes y desinfectantes) a presión y a una temperatura determinada. Actualmente es utilizado principalmente en industrias farmacéuticas, nutracéuticas y de alimentos. Este tipo de limpieza minimiza los riesgos de contaminación debido a que no hay contacto directo con el operario durante el proceso. Por la robustez que el proceso confiere a la limpieza COP puede ser evaluado y validado. (12)

1.2.2.2.2.CIP (Clean-In-Place)

El sistema Clean In Place (Limpieza in situ) es un procedimiento automático, reproducible, con un lavado y enjuague confiable de las soluciones de limpieza a través de los equipos y tuberías del área de manufactura; hasta el momento ha demostrado que mejora tanto la calidad del producto como la limpieza de los equipos y la planta.

Además, este sistema tiene la capacidad de limpiar sin necesidad de desmontar la totalidad de las partes de un equipo, es un sistema integrado de: tanque, válvulas, filtros, unidades de intercambio de calor, tuberías, entre otros. Consiste básicamente en ciclos consecutivos de lavados utilizando: limpiadores (alcalinos, ácidos e intermedios), desinfectantes, seguido de un lavado con agua purificada. Este sistema reduce la mano de obra (limpieza manual) y tiempo; además, garantiza el mejoramiento de la limpieza y desinfección con respecto a la limpieza manual.

Tipos de sistemas CIP:

- A. *Sistema simple:* la solución de limpieza es introducida en al sistema, terminado el proceso se descarga y por último se enjuaga.
- B. *Sistema de recirculación:* este sistema de limpieza implica la preparación de la solución de limpieza en un tanque externo, debido a que la solución se re circula

hasta el punto que los ciclos de limpieza hayan finalizado. Este tipo de sistemas de limpieza son empleados por industrias farmacéuticas, nutracéuticas, alimentarias, bebidas y biotecnológicas. (12)

1.3. VALIDACIÓN DE LIMPIEZA

Es importante establecer que no existe un único camino para realizar un proceso de validación de limpieza y que el punto común a buscar es la existencia de criterios, parámetros y metodologías que sean científicamente justificables y que demuestren claramente que un procedimiento de limpieza produzca resultados que estén de acuerdo con las especificaciones preestablecidas.

Entender qué es exactamente validar la limpieza, qué perseguimos y cuáles son nuestros objetivos, es el comienzo adecuado y la base fundamental para iniciar una investigación.

La validación o calificación de limpieza es la generación de evidencia documentada que demuestra que una operación de limpieza es consistentemente capaz de limpiar a predeterminados niveles de limpieza. Es un importante mecanismo para proteger los productos farmacéuticos de la contaminación cruzada.

Creo que una de las definiciones más certeras y completas que define este tipo de validación es:

“Validación de limpieza es el proceso por el que se establece una evidencia documental de que, un determinado proceso de limpieza reduce de manera constante los residuos en la superficie del equipo, a un nivel aceptable preestablecido”.(5)(7)(8)(10)

Desglosar y diseccionar dicha definición nos ayudará a entenderla mejor, fijando nuestra atención en:

- ✓ La validación es un proceso, es una consecución de acciones definidas, planificadas y ordenadas.

- ✓ Se establece una evidencia documental, todo debe quedar escrito. “Lo que no está escrito, no existe y además no se puede demostrar”.
- ✓ Evalúa un determinado proceso de limpieza, un proceso que debe estar absolutamente definido: definidos los parámetros críticos del mismo, tales como tiempo, temperatura, tipo de ciclos, números de ciclos, detergentes, etc.,
- ✓ El proceso de limpieza reduce, lo cual no significa que deba eliminar totalmente todos los residuos
- ✓ El proceso reduce el contenido de residuos de manera constante, no aleatoria, sino de forma repetitiva y reproducible.
- ✓ Reduce el contenido de residuos de la superficie de los equipos, de las zonas en exposición y comunes entre los diferentes productos y que son por tanto dichas superficies, potenciales vectores de transmisión de los residuos de un producto a otro.
- ✓ Disminuye el contenido de residuos a un límite preestablecido y aceptable. Parte fundamental es definir cuál es ese nivel mínimo permitido que no supone ningún riesgo para el consumidor final.

Llegamos así a un concepto que puede sorprender, y es el que permite cierto nivel de contaminación en los equipos, ¿cuáles son los objetivos fundamentales de la limpieza de los equipos, por qué se limpian, cuál es el fin?: (5)(7)(8)(10)

1. Eliminar:

- ✓ Principios activos y sus degradados
- ✓ Excipientes y sus degradados
- ✓ Partículas, polvo ambiental
- ✓ Residuos provenientes de equipos
- ✓ Microorganismos y Endotoxinas

2. No alterar equipos, superficies y partes de los mismos

Por lo tanto, debe quedar claro que no sólo limpiamos para eliminar/reducir restos de producto, sino todo residuo contaminante que exista y/o pueda existir en la superficie de los equipos y maquinaria, y que el objetivo último y final es preservar la salud del consumidor.(5)(7)(8)(10)

Seis pasos simples son sugeridos por FDA para realizar un control de calidad después de la limpieza de los equipos, estos pasos consisten en:

- ✓ Aplicar el concepto de visualmente limpio “Visualmente limpio”
- ✓ Tomar muestras si se observan residuos después de la limpieza utilizando alguno de los métodos de muestreo.
- ✓ Tomar muestras para el recuento microbiológico y la cuantificación residual.
- ✓ Cuantificación de muestras por métodos analíticos.
- ✓ Recuento de microorganismos – Ausencia de patógenos
- ✓ Comparar los resultados con los límites de aceptación.(10)

1.4. DOCUMENTACIÓN

1.4.1. PROCEDIMIENTO OPERATIVO ESTÁNDAR DE LIMPIEZA

Son documentos que detallan todas las operaciones y métodos específicos en industria. Los procedimientos son escritos en forma clara, lo cual asegura que ellos sean comprendidos y ejecutados por el personal responsable de operar el sistema de tratamiento de agua, los procedimientos son ejecutados durante el estudio de validación a fin de obtener datos experimentales adecuados para apoyar su efectividad.

El primer paso en un estudio de validación de limpieza es proceder a evaluar el propio procedimiento de limpieza. No es raro que las empresas pierdan mucho tiempo elaborando metodologías de detección de residuos y planos complejos de muestreo sin antes revisar el procedimiento de limpieza para asegurar que el mismo es lógico y debe por lo tanto ser eficaz.

Es necesario verificar algunos pasos en el procedimiento de limpieza adoptado por la empresa:

I. Existencia de procedimientos de limpieza escritos, aprobados y con sus respectivos registros de entrenamiento anexados. Solamente los operadores entrenados pueden realizar el proceso de limpieza.

II. El procedimiento debe detallar los puntos críticos del equipo y la manera en cómo cada punto debe limpiarse. Los códigos de identificación deben ser adoptados en la existencia de varios puntos críticos como registros de válvulas en líneas largas de envasado para minimizar el riesgo de confusiones u olvidos por parte de los operadores que realizan la limpieza.

III. En caso de limpieza manual, es ideal que el procedimiento detalle los tiempos, cantidades de solvente utilizado, tipo de solventes, tipo de detergente y los métodos utilizados en la limpieza, o sea, cuantas veces una determinada área debe ser restregada, por cuanto tiempo y en qué sentido. Eso es vital para que se evite la ocurrencia de subjetivismos entre los operadores.

IV. El material utilizado en la limpieza debe ser estandarizado, el procedimiento debe detallar o hacer referencia a la metodología de preparación del detergente, estableciendo su concentración de uso. La concentración de uso del detergente y su marca deben ser inmutables después de la validación del procedimiento de limpieza, cualquier cambio en estos elementos debe estar precedido de un nuevo estudio de validación o justificación plausible antes de que el procedimiento sea aplicado de rutina.

V. El procedimiento debe definir por cuánto tiempo el equipo puede permanecer sucio, antes de que sea realizada la limpieza, porque la eficacia de un procedimiento de limpieza es inversamente proporcional al tiempo que el mismo permanece sucio, sobre todo para productos tópicos, suspensiones, formulaciones como gelatinas, donde el secado del residuo aumenta considerablemente la dificultad de limpieza. Si se determina que el equipo puede permanecer sucio por 24 horas antes de realizar la limpieza, la realización de la limpieza deberá siempre ser conducida en ese plazo límite para asegurar que el procedimiento es eficaz en su peor caso.

VI. El procedimiento debe definir, sobre todo para equipos utilizados en la manipulación de productos susceptibles a contaminación microbiana, por cuánto tiempo el equipo puede permanecer limpio sin que una nueva limpieza tenga que ser realizada lo que tiene por objeto evitar que una posible proliferación microbiana en el interior del recipiente contamine el producto. Jamás un equipo, después de limpiarlo, debe permanecer con agua estancada, ya sea en su interior o en el interior de las válvulas. El estudio de validación debe asegurar que las operaciones de limpieza y almacenaje no permitan la proliferación microbiana.(11)(13)

1.4.2. PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE LIMPIEZA

Un protocolo es un conjunto de instrucciones por escrito que describe los detalles de un estudio integral planificado para investigar el funcionamiento uniforme de un nuevo sistema / equipo, un nuevo procedimiento o la aceptabilidad de un nuevo proceso antes de ejecutarlo. (11)

Los protocolos incluyen antecedentes importantes, explican el fundamento lógico y el objetivo del estudio, ofrecen una descripción completa de los procedimientos que habrán de seguirse, fijan los parámetros que habrán de medirse, describen como se analizarán los resultados y facilitan criterios de aceptación determinados con anterioridad para extraer las conclusiones. Los estudios de validación, los estudios de estabilidad y los estudios clínicos son ejemplos de protocolos para la industria farmacéutica.

Deben existir protocolos de calificación y validación que describan los estudios de calificación y validación a ser ejecutados.

Los protocolos deben incluir, como mínimo, la siguiente información relevante de respaldo:

I. Objetivo del proceso de validación.

II. Definición de responsabilidades.

III. Descripción del equipo a ser usado como identificación del modelo y serie, código de identificación y localización del equipo.

IV. Procedimientos de limpieza escritos y aprobados para todos los equipos y partes de estos, de ser necesario (cita o copia del procedimiento en cuestión).

V. Definición de criterios utilizados para la elección del agente de limpieza.

VI. Relación de productos que son utilizados en cada equipo objeto de estudio, especificando la forma farmacéutica, concentración, principio(s) activo(s), tamaño de lote, solubilidad en solventes, toxicidad, etc. Lo ideal es que esos datos estén tabulados para una mejor visualización.

VII. Definición del intervalo entre el final de la producción y el inicio de los procedimientos de limpieza.

VIII. Definición del intervalo entre la limpieza del equipo y su utilización.

IX. Procedimiento detallado de la preparación de la solución del detergente.

X. Número de ciclos de limpieza evaluados consecutivamente con sus respectivos números de lote de los productos.

XI Cuando la empresa opta por la realización de monitoreos después de la validación de limpieza, deberán ser establecidos en qué casos tal monitoreo podrá ser aplicado.

XII. Relación de la calificación de los instrumentos/equipos utilizados.

XIII. Procedimiento de muestreo seleccionado, incluida la justificación técnica de su elección y los procedimientos necesarios para su realización.

XIV. Identificación clara e inequívoca de los puntos de muestreo, incluyendo la justificación técnica de su elección.

XV. Identificación de los operadores que serán los responsables para la limpieza y para el muestreo.

XVI. Estudios de recuperación para el muestreo adoptado, cuando aplique.

XVII. Metodología analítica validada para el propósito pretendido.

XVIII. El criterio de aceptación y su explicación científica abarcando residuos de productos anteriores, detergente, contaminación microbiana y otros que sean razonables.

XIX. La extensión del estudio aplicado (otros productos, procesos y equipos para los cuales el procedimiento es extensivo y puede ser considerado validado).

XX. Cuando debe ser aplicada la revalidación.(25)

Para equipos dedicados o entre campañas, la adopción solamente del criterio de visualmente limpio es aceptable, lo mismo en un estudio de validación de limpieza, ya que hay que evaluar conjuntamente y comprobar de que la contaminación microbiológica está bajo control y que no están siendo generadas impurezas a partir de residuos del producto anterior.

Durante la ejecución del estudio, en caso de que los resultados determinados para los residuos entre las diferentes limpiezas estén muy dispersos, puede ser necesaria una investigación para asegurar que la ejecución por parte de los operadores viene ocurriendo de manera uniforme. En caso de que el problema sea considerado como proveniente del desempeño de los operadores, se deberá realizar un nuevo programa de entrenamiento.

La validación del procedimiento de limpieza se extiende solamente a las áreas donde el producto o activo farmacéutico elaborado entra directamente en contacto y superficies que eventualmente puedan tener contacto con el producto. El procedimiento de limpieza de las áreas donde el producto o activo farmacéutico no entra en contacto directo no forma parte del estudio de validación de limpieza.

Por lo menos tres aplicaciones consecutivas del procedimiento de limpieza se deben realizar demostrando éxito para que el procedimiento pueda considerarse validado. El criterio de “analizar hasta que esté limpio” no se considera aceptable. Tal concepto involucra limpiar, muestrear y analizar, repitiendo esta secuencia hasta que se encuentra un límite aceptable del residuo. Para un sistema o equipo con un proceso de limpieza validado, esa práctica de “analizar hasta que esté limpio” no debe ser utilizada.

La práctica de “analizar hasta que esté limpio” no debe sustituir la necesidad de validar los procedimientos de limpieza.

Los métodos analíticos deben ser desafiados en combinación con los métodos de muestreo usados para demostrar que los contaminantes pueden recuperarse de la superficie del equipo y para demostrar a qué nivel los mismos son recuperados. Esa etapa es necesaria antes de la evaluación de los resultados provenientes de las muestras pues estos deben ser corregidos por los factores de recuperación. Las pruebas negativas pueden ser resultados de técnicas de muestreo incorrectas.

Se deben utilizar agentes de limpieza con composición conocida y definida.

El protocolo de validación de limpieza debe ser aprobado formalmente por la Gerencia de Planta, para asegurar que los aspectos relacionados con el trabajo estén definidos en el

protocolo. Aseguramiento de la Calidad deben participar en la aprobación de los protocolos e informes.

El proceso de limpieza debe ser documentada en un POE.

Se deben mantener registros de la limpieza realizada de tal manera que la siguiente información está disponible:

- ✓ El área, el equipo que se limpio;
- ✓ La persona que llevó a cabo la limpieza;
- ✓ Fecha de cuando la limpieza se llevó a cabo;
- ✓ El SOP definir el proceso de limpieza, y
- ✓ El producto, que fue procesado previamente en el equipo que se limpia.

El registro de limpieza debe ser firmado por el operador que realiza la limpieza y por la persona responsable de la producción y debe ser revisado por Control de Calidad. (12)

1.4.3. INFORMES DE VALIDACIÓN

Un informe de validación final debe estar preparado. Las conclusiones de este informe deben indicar si el proceso de limpieza ha sido validado con éxito. Limitaciones que se aplican al uso del método validado debe ser definido (por ejemplo, el límite de análisis en el que la limpieza se puede determinar). El informe debe ser aprobado por la Gerencia de Planta.

Deben existir informes escritos de las calificaciones y validaciones desarrolladas. Los informes deben reflejar los protocolos seguidos e incluir al menos, el título y objetivo del estudio; referencia al protocolo; detalles del material, equipos, programas y ciclos usados; procedimientos y métodos de prueba.(25)

Los resultados deben ser evaluados, analizados y comparados contra los criterios de aceptación predeterminados. Los resultados deben cumplir los criterios de aceptación; deben investigarse las desviaciones y los resultados fuera de límites. Si estas desviaciones son aceptadas, esto debe ser justificado. Cuando sea necesario, deben realizarse estudios adicionales.

Los departamentos responsables del trabajo de las calificaciones y validaciones deben aprobar el informe concluido. La conclusión del informe debe manifestar si el resultado de la calificación y/o validación fue o no considerado exitoso.

El departamento de garantía de calidad debe aprobar el informe, después de la revisión final. El criterio para la aprobación debe estar en concordancia con el sistema de garantía de calidad de la compañía.

Cualquier desviación detectada durante el proceso de validación, debe ser abordada y documentada como tal. Pueden requerirse acciones correctivas.

El informe de validación debe incluir entre otras cosas:

I. El resultado de las pruebas ordenadas por el protocolo. Los datos crudos deben ser accesibles.

II. Comparación /evaluación de los resultados contra los criterios de aceptación predefinidos.

III. Descripción y evaluación de los desvíos en relación a lo planeado.

IV. Conclusiones y recomendaciones. Particularmente en relación al monitoreo necesario o actividades de validación posteriores, si es necesario

V. Aprobación formal del método respectivo.(25)

1.5. PERSONAL

Los operadores que realizan la limpieza de rutina deben ser entrenados en la aplicación de los procedimientos de limpieza validados. Los registros de capacitación deben estar disponibles para todo el entrenamiento que se haya llevado a cabo.

Es difícil validar un manual, es decir, un procedimiento inherentemente variable de limpieza. Por lo tanto, los operadores encargados de llevar a cabo el manual de procedimientos de limpieza deben ser supervisados en intervalos regulares.

Se debe incluir todo el personal involucrado con la ejecución de un particular proceso. Es necesario contar con el organigrama del personal directamente relacionado con el área, número de operarios, sus responsabilidades, descripción clara de sus actividades, programa de adiestramiento inicial documentado, certificación de adiestramiento inicial y seguimiento de los programas de capacitación, información detallada sobre la vestimenta y equipos de seguridad indispensables para ingresar a un área. (12)

1.6. EQUIPO

El diseño de los equipos debe ser examinado cuidadosamente. Las áreas críticas (los más difíciles de limpiar) deben ser identificados, sobre todo en los grandes sistemas que emplean sistemas de limpieza en el lugar (CIP) semi-automático o totalmente automático.

Los equipos dedicados deben ser utilizados para los productos que son difíciles de eliminar para el equipo que es difícil de limpiar (por ejemplo: bolsas para secadores de lecho fluido), o para productos con un alto riesgo para la seguridad (por ejemplo, productos biológicos o productos de alta potencia que puede ser difícil de detectar por debajo de un límite aceptable). (12)

1.7. DEFINICIÓN DE PEOR CASO (WORST CASE)

La selección del peor caso para lo cual un determinado procedimiento debe ser expuesto es vital para que el proceso de validación se vuelva práctico.

El peor caso es una situación a veces hipotética, donde se establece la peor situación que pudiera suceder en una línea de producción con respecto a la criticidad de la limpieza. El peor caso está formado por el contaminante (producto manipulado previamente en la respectiva línea de producción y que pudiera contaminar al siguiente) y el siguiente (producto que al ser contaminado llevaría al paciente una mayor dosis del contaminante en cuestión).

El mejor candidato a contaminante es aquel que presenta la mejor combinación de las siguientes propiedades:

- ✓ Menor solubilidad en el solvente utilizado en el procedimiento de limpieza.
- ✓ Más difícil de ser removido de acuerdo a la experiencia de los operadores.
- ✓ Mayor toxicidad.
- ✓ Menor dosis terapéutica.

La principal característica a ser observada en el contaminante es la solubilidad: la selección del menos soluble basta como criterio. Los otros criterios también pueden ser evaluados, más dentro de un sistema de puntuación donde la solubilidad tiene una ponderación mayor dentro de todos los otros criterios.

El candidato a mejor producto siguiente es aquel que presenta el menor valor para la razón:

- ✓ Menor tamaño de lote
- ✓ Menor dosis terapéutica

La empresa también puede adoptar la selección de un peor caso imaginario, no tomando en cuenta un producto siguiente real y si un imaginario que agregue las peores cualidades posibles, o sea, tal producto siguiente imaginario tendrá un tamaño de lote menor y una mayor dosis terapéutica, un hecho que no siempre está asociado en un mismo producto. Tal criterio, aunque parece demasiado prudente, sirve para construir un estudio de validación de limpieza robusto, que en el futuro soporte la inclusión de nuevos productos o tamaños de lote en la ruta de fabricación, sin que haya la necesidad de realizar de nuevo la validación.(25)

1.8. TOMA DE MUESTRAS

Las muestras se tomarán de acuerdo con el protocolo de validación de limpieza.

Hay dos métodos de muestreo que se consideren aceptable, la superficie directa (método de hisopo) y el muestreo indirecto (uso de soluciones de enjuague). Una combinación de los dos métodos es generalmente el más deseable, sobre todo en circunstancias en las que la accesibilidad de las piezas puede mitigar la superficie de muestreo directo.

Se recomienda que los solventes utilizados para humedecer el hisopo sean de grado analítico, de adecuada estabilidad y solubilidad para las sustancias activas que serán muestreadas.

El hisopo debe ser de tamaño específico y hecho de material adecuado que no interfiera con la metodología analítica.

Las muestras deben ser manipuladas de acuerdo con su estabilidad antes de la realización de su análisis. Por ejemplo: protegidas de la luz, gasificadas con nitrógeno, congelar o analizar inmediatamente. (2)

TABLA No 1 LAS TÉCNICAS MÁS COMUNES DE MUESTREO UTILIZADO EN LA LIMPIEZA DE LAS VALIDACIONES

TECNICA	DESCRIPCION
Inspección Visual	Cualitativo , Subjetivo
Enjuague de muestreo y análisis de agua	Cualitativo
Hisopos para toma de muestras y análisis de la superficie	cuantitativos, Elimina adherentes, área definida de muestra
hisopos para toma de muestras de superficie de los cupones	cuantitativos, Superficie similar a los equipos

FUENTE: ALBA, N. TORRES, F. 2008.

1.8.1. MUESTREO DE SUPERFICIE DIRECTA

La idoneidad del material que se utilizará para el muestreo y del medio de muestreo debe ser determinada. La capacidad de recuperar muestras con precisión puede ser afectada por la elección del material de muestreo. Es importante asegurarse de que el medio de muestreo y solventes son satisfactorios y se puede utilizar fácilmente.

Ventajas

- ✓ Residuos secos e insolubles pueden ser retirados.
- ✓ Permite el establecimiento del nivel de contaminación por área, estableciendo el nivel de contaminación por área, estableciendo donde el procedimiento necesita ser mejorado y si realmente los puntos críticos corresponden a las expectativas.
- ✓ Permite la recuperación del contaminante a partir de áreas donde el agua de enjuague tiene contacto deficiente.

Desventajas

- ✓ El área a ser muestreada debe permitir el libre acceso al operador, y que es impráctico en muchos equipos.
- ✓ El solvente y el material del hisopo no deben ser fuente de contaminación adicional o interferir en la metodología analítica.(2)

1.8.2. MUESTREO POR ENJUAGUE

Nos permite tomar muestras de una gran superficie. Además se pueden evaluar las zonas inaccesibles de los equipos que no se puede desmontar de forma rutinaria. Sin embargo, se debe considerar la solubilidad del contaminante.

Una medición directa de los residuos del producto o de contaminantes en el correspondiente disolvente debe hacerse cuando muestras de enjuague se utilizan para validar el proceso de limpieza. (12)

Ventajas:

- ✓ Permite el muestreo de grandes áreas.
- ✓ Permite el muestreo de áreas de difícil acceso como boquillas de envase, tuberías y pequeñas piezas.

Desventajas

- ✓ Causa la dilución del contaminante, lo que veces compromete o imposibilita el desempeño de la metodología analítica.
- ✓ El contaminante puede no ser soluble en el solvente utilizado.
- ✓ El contaminante puede estar ocluido o adherido en alguna superficie, de modo que un simple enjuague no es capaz de retirarlo. La metodología analítica utilizada debe ser específica para el contaminante, métodos no específicos como la adopción del criterio farmacopéico para el agua utilizada en enjuagues no son aceptables. (2)

1.9. DETERGENTES

Se conocen con el nombre de Detergentes o Agentes tenso activos a las sustancias que disminuyen la tensión superficial y de superficies límites del agua, actuando así como agentes humectantes, emulsionantes, dispersantes y adsorbentes.(34)

La eficiencia de los procedimientos de limpieza para la eliminación de los residuos de detergente debe ser evaluado. Se deben definir límites aceptables de los niveles de detergente después de la limpieza. Lo ideal sería que no debe haber residuos detectados. La posibilidad de ruptura de detergente se debe considerar al validar procedimientos de limpieza.

La composición de los detergentes deben ser conocidos por el fabricante. Si esa información no está disponible, detergentes alternativos deben ser seleccionados, cuya composición se puede definir. (12)

Pueden ser desde agua pura hasta soluciones con detergentes y otras sustancias llamadas aditivos que ayudan a la remoción del sustrato. Los agentes limpiadores usan una combinación de propiedades físicas y químicas para eliminar contaminantes de sustrato. (34)(36)

Las propiedades que poseen los agentes limpiadores son:).

- ✓ Humectación: Se entiende como la capacidad de mojar más, es decir una misma gota de agua es capaz de abarcar una mayor superficie de contacto.
- ✓ Penetración: Como la palabra lo indica, es la capacidad de penetrar o introducirse en las superficies porosas sucias o en la suciedad.
- ✓ Emulsión: Es la dispersión o suspensión de finas partículas de uno o más líquidos en otro líquido. Por ejemplo el aceite o grasa en agua.
- ✓ Suspensión: Consiste en dejar la suciedad o partículas de suciedad en solución, evitando que estas se vuelvan a re depositar.

1.9.1. CLASIFICACIÓN DE LOS DETERGENTES

1.9.1.1. Detergentes alcalinos

Estos se caracterizan por poseer ingredientes altamente alcalinos como el hidróxido de sodio (soda caustica) o el hidróxido de potasio (potasio caustico). Una de las grandes ventajas que brindan este tipo de detergentes es la emulsificación de las grasas y alteración en los enlaces de las proteínas.

Para inhibir la corrosión por el detergente se agrega a la formula silicatos que son sales que impiden el desgaste del metal. Estos detergentes solo son utilizados en las industrias de alimentos (12)(34)(36).

1.9.1.2. Detergentes ácidos

Estos pueden ser tanto orgánicos como inorgánicos; los ácidos inorgánicos más utilizados son: fosfórico, nítrico, sulfámico, sulfato ácido de sodio y el clorhídrico y entre los ácidos orgánicos están el ácido hidroxiaacético, cítrico y glucónico. El mecanismo de acción de estos detergentes, es por reacción química de los ácidos sobre la superficie disolviendo las partículas adheridas a ella. (12)(34)(36).

1.9.1.3. Solventes

Se usan para darle volumen y diluir las formas peligrosas de detergentes. Por ejemplo los álcalis fuertes suelen diluirse con rellenos con el fin de hacer más fácil su manipulación. El agua es utilizada como principal relleno y para soluciones en polvo se usa el cloruro y/o sulfato sódico. (12)(34)(36).

1.9.1.4. Acondicionadores acuosos

Previenen la acumulación de diversos minerales que pueden inactivar la acción del agente limpiador. Estos iones son los mismos que le confieren la dureza al agua (Calcio y Magnesio), la función entonces de los acondicionadores acuosos es la de formar

complejos solubles con estos iones para permitir la acción normal del agente limpiador. Algunos de estos acondicionadores son: gluconato sódico y el ácido etil diamino tetra acético. (12)(34)(36).

1.9.1.5. Surfactantes

Los surfactantes son el grupo más importante dentro de la composición de un detergente. Un surfactante reduce la tensión superficial del agua cuando es utilizado en bajas concentraciones. Un surfactante consta de dos partes moleculares: parte soluble (hidrofílica) e insoluble (hidrofóbica).

La parte hidrofóbica es una cadena carbonada de 8 a 18 carbonos, que puede ser alifática, aromática o ambas, esto confiere la hidrofobicidad a la molécula; las cadenas suelen ser grasas naturales, aceites, fracciones de petróleo, polímeros sintéticos pequeños o alcoholes sintéticos de peso molecular considerable. La parte hidrofílica es la que clasifica al surfactante, entre: aniónicos, catiónicos y no iónicos. Los aniónicos son los surfactantes carboxilados, sulfatados o fosfatados; los catiónicos son producto de las aminas. Finalmente, los no iónicos se asocian al agua que está enlazada por enlaces éter a una cadena de poli etilenglicol, en este caso la parte hidrofílica terminal de la molécula se enlaza mejor y más fuerte con la molécula de agua. (12)(34)(36).

1.9.1.5.1. Surfactantes aniónicos

En una solución con agua, la parte hidrofílica de un surfactante tiene una carga negativa; estos detergentes son efectivos en cuanto a la remoción de aceites en superficies, debido a que pueden reaccionar con la carga positiva de los iones del agua, por lo tanto cualquier ion puede afectar la efectividad del surfactante; entre mayor sea la dureza del agua, es decir, mas iones de calcio o magnesio allá en la solución, el surfactante aniónico puede ser desactivado. Para prevenir la pérdida del efecto del surfactante dentro del detergente existen otras sustancias, las cuales capturan los iones de magnesio y calcio presentes dentro de la solución. Los detergentes aniónicos más comunes son los alquilsulfonatos, alquiletoxilatos y jabones; son utilizados para la limpieza en las

industrias farmacéuticas, alimenticias y nutracéuticas. (12)(34)(36). Las figuras 2, 3 y 4 muestran los diferentes tipos de Surfactantes aniónicos.

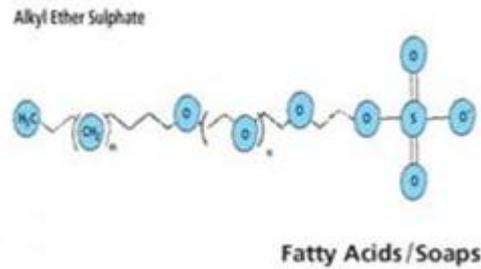


FIGURA No. 2. ALQUIL ÉTER SULFATO



FIGURA No. 3 ALQUIL SULFATO LINEAR

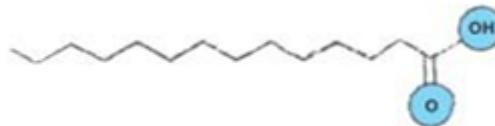


FIGURA No. 4 ÁCIDOS GRASOS Y JABONES.

1.9.1.5.2. Surfactantes catiónicos

En soluciones acuosas la parte hidrofílica está cargada positivamente. Existen 3 posibles usos de surfactantes catiónicos:

- ✓ En los suavizantes y los detergentes que tienen suavizantes usan surfactantes catiónicos.
- ✓ En los detergentes de lavadora los surfactantes catiónicos mejoran la capacidad de los surfactantes aniónicos de encapsular partículas de suciedad, ya que reduce la tensión interfacial entre el agua y la suciedad.
- ✓ Poseen propiedades desinfectantes y sanitizadores, por lo que son utilizados en las sustancias limpias baños. (12)(34)(36).

Las figuras 5 y 6 son algunos ejemplos de surfactantes catiónicos:

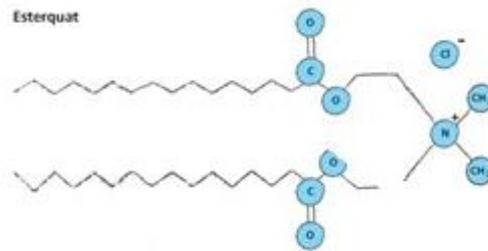


FIGURA No. 5 ESQUERATO

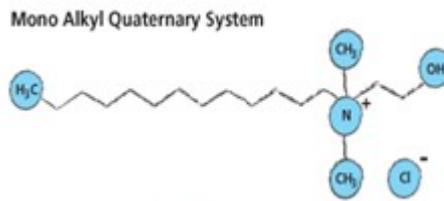


FIGURA No. 6 AMONIO CUATERNARIO

1.9.1.5.3. Surfactantes no-iónicos

No poseen carga y esto hace que la dureza del agua no afecte al detergente, son excelente removedores de grasa. La mayoría de los detergentes contienen tanto surfactantes aniónicos como no-iónicos, los surfactantes no-iónicos más comunes son los éteres de los alcoholes grasos. (12)(34)(36).

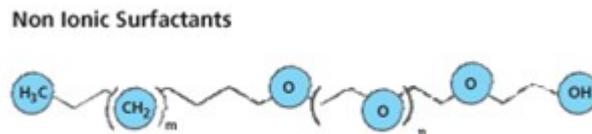


FIGURA No. 7 SURFACTANTE NO IÓNICO

1.10. DESINFECTANTES

Según la FDA un sanitizante o desinfectante es un agente químico o físico el cual reduce los niveles de contaminación microbiana en una superficie inanimada, EPA señala que los desinfectantes también son utilizados para reducir, pero no necesariamente eliminar

microorganismos de áreas inanimadas a niveles que se consideren seguros por los códigos o regulaciones de salud pública (2)

Por otra parte, FDA considera que un desinfectante es un agente químico que elimina microorganismos indeseables de superficies inanimadas, EPA completa esta definición especificando que un desinfectante es un agente químico utilizado en superficies inanimadas cuyo objetivo es destruir o inactivar de forma irreversible mohos y bacterias, pero no necesariamente sus esporas (2)

Un desinfectante debe eliminar por lo menos un 99.999% (5 unidades logarítmicas) de patógenos bacterianos en un tiempo de 5 a 10 minutos, no necesariamente destruye bacterias espora formadoras o virus. (2)

Las características que un desinfectante debe tener son: (2)(3)(8)(9)

- ✓ Amplio espectro de acción frente a los microorganismos
- ✓ Baja toxicidad
- ✓ Alta penetrabilidad
- ✓ Estabilidad (Tiempo de almacenamiento)
- ✓ Solubilidad (agua)
- ✓ Compatibilidad con detergentes (Sinergismo)
- ✓ Inoloro
- ✓ No corrosivo.
- ✓ No debe desteñir.
- ✓ Rápida acción

El laboratorio farmacéutico GINSBERG S.A. Dentro del procedimiento de limpieza y desinfección, utiliza como desinfectantes los descritos a continuación:

1.10.1. TEGO 51

Es un desinfectante líquido que pertenece a la clase de los llamados jabones anfólitos o compuestos anfóteros y de amonio cuaternario. Las soluciones de empleo tienen una gran reacción ligeramente alcalina y son transparentes, incoloros, tensoactivos, estables y fáciles de emplear. La estabilidad de este producto cumple con las exigencias correspondientes.

Tego 51 posee un efecto comprobado contra las bacterias Gram positivas y Gram negativas, hongos, levaduras y contra un espectro limitado de virus. (2)(3)(8)(9)

1.10.1.1. Modo de Uso

- ✓ Lavar con detergente adecuado
- ✓ Enjuagar muy bien con agua limpia
- ✓ Aplicar TEGO 51 entre el 1 y el 2%
- ✓ Dejar en contacto durante 10 minutos
- ✓ Enjuagar muy bien

TABLA No 2 CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS TEGO 51

PARAMETRO	VALOR
Densidad	1000 +/- 0.005 g/cc a 20° C
Viscosidad	7.5 + 5.0 mPa. a 20° C
Indice pH	Sin diluir 2 +/- 0.3 Solución acuosa 1% 8.3 +/- 0.5
Tensoactividad	Solución acuosa al 1% -27.8 +/- 0.5 mN/m 20°C.
Conductividad	Solución acuosa al 1% - 640 + 100 micras/cm 20°C
Solubilidad	Miscible con agua en cualquier proporción.

FUENTE: DELGADO, E. DIAZ, P. 2006

1.10.2. ALCOHOL 70%

Desde hace por lo menos 40 años, el alcohol al 70% se ha reconocido como la óptima concentración para propiedades desinfectantes. El uso es de acuerdo a las instrucciones establecidas en los procedimientos de limpieza.(2)(3)(8)(9)

1.10.2.1. Propiedades físico-químicas

Líquido incoloro y transparente, libre de sedimento de partículas en suspensión y de material extraño. Volátil e inflamable. Es higroscópico y miscible en agua, diclorometano y cloroformo. (2)

La acción bactericida mejora a medida que la longitud de la cadena carbonatada aumenta incluso aquellos con ocho y diez átomos de carbono (C8 –C10); los alcoholes de cadenas más largas de C10 disminuyen la solubilidad en el agua lo que conlleva a la pérdida de la acción. (2)

Sus ventajas son: Rápida acción bactericida, no es corrosivo con el metal, económico, no deja residuos químicos que requieran un enjuague posterior.

Sus desventajas son: Rápida evaporación Inactivación en presencia de materia orgánica que se puede dar por la adsorción del desinfectante a coloides de proteínas, formación de complejos inertes o poco activos y unión de grupos activos del desinfectante a proteínas extrañas. (2)(3)(8)(9)

1.10.2.2. Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de los alcoholes es la desnaturalización de las proteínas de los microorganismos. La desnaturalización proteica sólo es posible en presencia de agua; por este motivo el alcohol absoluto presenta un poder bactericida mucho menor que las mezclas de alcoholes con agua.

Podría tener cierta acción bacteriostática al inhibir la producción de metabolitos esenciales para la división celular rápida. (2)(3)(8)(9)

1.10.2.3. Espectro de actividad

Bactericida de potencia intermedia. Es activo frente a bacterias Gram positivas y Gram negativas, incluyendo patógenos multirresistentes (*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *Enterococcus* resistente a vancomicina). También es activo frente a micobacterias, hongos y virus (incluyendo a HIV, virus de la hepatitis B, virus influenza, virus herpes simple, citomegalovirus y virus respiratorio sincitial). No tiene actividad esporicida. (2)(3)(8)(9)

1.11.MÉTODOS DE ANÁLISIS:

Los métodos analíticos utilizados para detectar residuos o contaminantes deben ser específicos para la sustancia a ensayar y ofrecer una sensibilidad que refleja el nivel de limpieza determinado como aceptable por la empresa. (12)

Las muestras deben poder ser cuantificadas por métodos analíticos validados, ya sean cualitativos o cuantitativos. El uso de más de un método analítico es útil para la confirmación de los resultados.

Las pruebas y métodos analíticos seleccionados pueden ser altamente influenciados por el tipo de muestreo empleado.

La evaluación de esas relaciones debe cubrir los métodos de muestreo y análisis, el límite de residuo y la evaluación del proceso, inclusive la eficiencia del recobro del hisopo u otro dispositivo de muestreo. Los resultados obtenidos deben ser corregidos para recobros incompletos, debido al muestreo y proceso de preparación de la muestra, siendo que las correcciones deben ser factoradas para los cálculos analíticos. También es importante que el método analítico sea suficientemente sensible para ser compatible con los límites establecidos para el residuo. (1)(2)(10)(11)

La siguiente tabla nos da algunos ejemplos de pruebas específicas y no específicas.

TABLA No 3 CLASIFICACION DE LOS METODOS DE MUESTREO

Métodos Específicos	Métodos No Específicos
Espectrofotometría en Infrarrojo cercano (NIR)	Carbono orgánico total (TOC)
Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)	pH
Espectrofotometría de Infrarrojo medio (MIR)	Titulación
Absorción Atómica	Conductividad
Electroforesis Capilar	Gravimetría

FUENTE: Michael Mullen and Gary Foreman. 2010

1.11.1. MÉTODOS ESPECÍFICOS:

Los métodos específicos generalmente son necesarios para la validación de limpieza de productos terminados.

Un método específico permite que otros residuos permanezcan sin detectar, a excepción del residuo de elección.

Utilizando adaptaciones del método de identificación rutinario del producto se selecciona la técnica más sensible con el nivel de detección más específico para verificar concentraciones que se se pueden presentar después de un proceso de limpieza. Estos métodos deben estar validados. Algunos de los métodos analíticos específicos son: (1)(2)(10)(11)

1.11.1.1.HPLC Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución

Generalmente las técnicas por HPLC con detectores de UV tienen una sensibilidad excelente. En casos donde los residuos no tienen una respuesta adecuada al UV, otro tipo de detectores pueden ser útiles.

Los ensayos por HPLC son generalmente automatizados y altamente reproducibles. Los resultados pueden ser calculados automáticamente e impresos con la mínima

intervención del analista. El tiempo de retención de las muestras eluidas permite que la técnica sea considerada altamente específica. (5)(8)(10)

1.11.1.1.1. Ventajas:

- ✓ Se pueden usar solventes orgánicos par el hisopo, sin interferir en el análisis;
- ✓ Altamente específico;
- ✓ Sensibilidad (moderada a alta);
- ✓ Altamente cuantitativo;
- ✓ Equipos y métodos ampliamente disponibles.

1.11.1.1.2. Limitaciones:

- ✓ Tiempo de respuesta mayor;
- ✓ Relativamente caro.

1.11.1.1.3. Aspectos Especiales para la Validación:

- ✓ Determinación de la recuperación, especificidad y límites de detección.

1.11.2. MÉTODOS INESPECÍFICOS:

Un método no específico puede detectar una variedad de residuos a la vez pueden ser usados en las primeras etapas de producción de fármacos y para monitoreos de rutina.

Otra ventaja de las pruebas no específicas es que son fáciles de realizar, son altamente sensibles y no requieren preparaciones complejas de las muestras. (5)(8)(10)

1.11.2.1.pH

Esta puede ser una herramienta valiosa, útil y sensible para evaluar la limpieza cuando un residuo posee propiedades ácidas o alcalinas. No requiere preparación de la muestra y las lecturas pueden ser hechas directamente, apenas por la inserción de la sonda en la solución de la muestra. Como muchos agentes de limpieza comerciales poseen

características ácidas o alcalinas fuertes, esta simple medición es una evidencia adicional de que el agente de limpieza fue removido durante el procedimiento de limpieza. (5)(8)(10)

1.11.2.1.1. Ventajas:

- ✓ Rápido y barato.

1.11.2.1.2. Limitaciones:

- ✓ No específico;
- ✓ Inadecuado para experimentos específicos de validación;
- ✓ Útil apenas en materiales solubles en agua.

1.11.2.2. Conductividad

Las mediciones de conductividad son similares a las mediciones de pH, o sea, a través de sondas. La conductividad es muy sensible a cualquier contaminante inorgánico soluble o iónico presente. Comúnmente es aplicada en sistemas de agua para el monitoreo de la calidad del agua de grado farmacéutico. (5)(8)(10)

1.11.2.2.1. Ventajas:

- ✓ Rápido y barato.

1.11.2.2.2. Limitaciones:

- ✓ No específico;
- ✓ Inapropiado para experimentos de validación.

1.11.2.3. Titulación

Otro método simple que puede proporcionar información valiosa en situaciones apropiadas. Este método tiene un buen potencial de aplicación en el análisis de residuos de activos, así como de agentes de limpieza. (5)(8)(10)

1.11.2.3.1. Ventajas:

- ✓ Especificidad moderada, dependiendo del tipo de titulación;
- ✓ Razonablemente rápido, poco caro.

1.11.2.3.2. Limitaciones:

- ✓ Sensibilidad moderada;
- ✓ Apenas para sustancias solubles en agua.

1.11.2.3.3. Aspectos Especiales para la Validación:

- ✓ Determinación del recobro, linealidad, especificidad, límites de detección y precisión.

1.11.2.4. Espectrofotometría en UV

A pesar de utilizarse en el análisis de muchos productos y materias primas, a veces no presenta la sensibilidad requerida para productos farmacéuticos, siendo útil en aquellos casos donde los límites de residuo son altos o suficientes para la utilización de una técnica moderadamente sensible.

Se debe prestar atención especial en la validación los límites de detección y cuantificación. Esa instrumentación ha sido muy usada para análisis de detergentes, empleando a veces métodos colorimétricos para tal finalidad. Se debe evaluar la longitud de onda seleccionada para la detección de la sustancia seleccionada, probando que la

misma no sufre interferencia de otros residuos o del material utilizado en el muestreo (solvente, hisopo, etc.) siendo que tal verificación forme parte del estudio de validación de la metodología. (5)(8)(10)

1.11.2.4.1. Ventajas:

- ✓ Especificidad moderada a alta;
- ✓ Sensibilidad alta;
- ✓ Puede ser usada como método de identificación.

1.11.2.4.2. Limitaciones:

- ✓ Requiere más técnicos entrenados y más equipo de lo que requieren algunos otros métodos.

1.11.2.4.3. Aspectos Especiales para la validación:

- ✓ Determinación de recuperación, especificidad, linealidad, límites de detección y precisión.

1.11.2.5. Carbono orgánico total (TOC – Total Organic Carbon)

Se basa en la oxidación del carbono presente, midiendo el dióxido de carbono formado. Una forma de aplicar el método de TOC en la estrategia de las pruebas de validación de limpieza y de asumir que todos los residuos detectados provienen del contaminante en potencia más tóxico o potente, generalmente el fármaco o principio activo. Cuando se calculan los resultados, la resolución del peor caso es utilizada en todo el carbono y recalculado en relación al material más tóxico. En caso de que los cálculos resulten en niveles menores que los límites establecidos, no sería necesario identificar específicamente el contaminante, siempre y cuando se asuma el peor de los casos. Sin embargo, si los resultados excedieren los límites, pueden usarse métodos analíticos

específicos tales como HPLC u otro método apropiado para determinar si el residuo es de un activo, excipiente o agente de limpieza.

Este método es potencialmente aplicable para cualquier residuo que contenga cantidades de carbono significativas, pero es más útil para compuestos moleculares de peso molecular medio a alto, que para moléculas pequeñas. El residuo también debe ser soluble en agua.

Debido a su naturaleza no específica, algunas compañías prefieren utilizar este método para identificar los lugares más difíciles de limpiar de un equipo, en cuanto a otras, lo utilizan para el monitoreo rutinario del proceso de limpieza, cuando el programa de validación de limpieza está terminado.

También, para análisis en equipos de TOC, es necesario que los compuestos sean solubles en agua.

Los resultados obtenidos por las lecturas de TOC deben ser corregidos por blancos analíticos, representados por el agua utilizada en el proceso de limpieza más los instrumentos utilizados en el muestreo. (12)(38)

1.11.2.5.1. Ventajas:

- ✓ Amplio Espectro;
- ✓ Detección en niveles bajos (ppb);
- ✓ Respuesta rápida.

1.11.2.5.2. Limitaciones:

- ✓ No específico;
- ✓ Apenas para muestras solubles en agua.

1.11.2.5.3. Aspectos Especiales para la validación:

- ✓ Determinación de recobro de la técnica de muestreo para analitos específicos;
- ✓ Determinación de linealidad;
- ✓ Determinación de los límites de detección;
- ✓ Determinación de la precisión.

1.11.2.6. Análisis Gravimétrico

Este método puede utilizarse en las circunstancias adecuadas. En caso de un equipo grande, dedicado a la producción de un solo fármaco, apenas habrá un residuo en potencia. En este caso, sería viable y práctico considerar un enjuague de todo el equipo, evaporar el solvente de enjuague hasta secado y simplemente pesar el residuo. (5)(8)(10)

1.11.2.6.1. Ventajas:

- ✓ Amplio Espectro;
- ✓ Simple y de costo bajo.

1.11.2.6.2. Limitaciones:

- ✓ No específico

1.11.2.6.3. Aspectos Especiales para la Validación:

- ✓ La determinación del recobro de la técnica de muestreo para analitos específicos.

1.12. ESTABLECIMIENTO DE LÍMITES

La justificación del laboratorio farmacéutico para la selección de los límites de residuos de producto debe ser lógicamente basada en la consideración de los materiales

involucrados y su dosis terapéutica. Los límites deben ser prácticos, viables y verificables.

El enfoque para el establecimiento de límites puede ser:

- ✓ Validación de productos de limpieza específicos para todos los productos
- ✓ Agrupación por familias de productos y la elección de un producto "worst case"
- ✓ Agrupar en grupos de riesgo (por ejemplo, productos muy solubles, una potencia similar, productos altamente tóxicos, difíciles de detectar).

No se puede asegurar que la contaminación se distribuye uniformemente en todo el sistema. También es una conclusión válida para el supuesto de que un contaminante residual se puede usar fuera de la superficie de manera uniforme o equipo que la contaminación sólo puede producirse a principios de los lotes.(20)

En el establecimiento de límites residuales, que pueden no ser adecuados a centrarse sólo en el reactivo principales ya que las variaciones químicas (materiales activos descomposición) puede ser más difícil de eliminar. (12)

Tales métodos son aplicables a los residuos de productos y detergentes. No son aplicables a las pruebas microbiológicas.

1.12.1. CRITERIOS DE LÍMITES DE ACEPTACIÓN.

1.12.1.1.Límite Físico:

También se conoce como "*Criterio de limpieza Visual*" o "*Visualmente Limpio*" Generalmente se utiliza como revisión preliminar del equipo una vez se realiza el proceso de limpieza. No debe existir ninguna cantidad visible de residuos después de la limpieza.

En el caso de identificarse algún residuo se debe tomar una muestra para su posterior análisis.(20)

1.12.1.2.Límite Químico

Una vez cuantificados los residuos por los métodos anteriormente mencionados, se debe establecer el criterio por el cual van a ser evaluados, entre los criterios más utilizados se encuentran: (1)

- A. Menor porcentaje de la dosis terapéutica (LTD): entre 0.01 a 10% o la milésima parte de la dosis diaria mínima del contaminante en la dosis diaria máxima del producto siguiente.
- B. Porcentaje de dosis tóxica: Es utilizado para sustancias no activas pero tóxicas como los detergentes, sanitizadores, desinfectantes etc. Son generalmente más amplios que los límites LTD, y se deben establecer con base en los análisis de toxicidad como LD50.
- C. Partes por millón y partes por billón: Algunos métodos analíticos proveen resultados en estas unidades. Para saber la cantidad real es necesario relacionar estos datos con la dosis terapéutica o la dosis toxica. Un límite bien conocido y aceptado por la FDA es el de “no más de 10 ppm” después del proceso de limpieza (28)
- D. Para determinados ingredientes alérgicos, penicilinas, cefalosporinas o esteroides potentes y citotóxicos, el límite debe estar por debajo del límite de detección de los mejores métodos de análisis disponibles. En la práctica esto puede significar que las plantas que se utilizan para estos productos son dedicadas exclusivamente para dicha actividad. (20)(28)

1.12.1.3.Límite Microbiológico

El límite microbiológico es establecido bajo el criterio de una reducción: logarítmica en la concentración de UFC. En el caso de los microorganismos que se encuentran en una suspensión el límite es de una reducción mínima de cinco unidades logarítmicas. Si se encuentran adheridos a una superficie el límite será la reducción de mínimo tres unidades logarítmicas. Es por esto que las muestras para evidenciar los límites microbiológicos deben tomarse antes y después de realizado el proceso de limpieza. (20)

Finalmente se requiere la ausencia de los microorganismos patógenos: *Escherichia coli* *Salmonella* sp, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*

1.13.AGUA PARA USO FARMACÉUTICO

El agua purificada es la materia prima más empleada en la industria farmacéutica. Por tanto, se considera de suma importancia asegurar que este recurso cumpla con las especificaciones requeridas y sea de óptima calidad.

El agua purificada se emplea como excipiente en la producción de medicamentos no estériles, para el lavado de ciertos equipos, en la preparación de reactivos y químicos, entre otras aplicaciones. Por tanto, debe cumplir con los requerimientos en cuanto a pureza iónica inorgánica y química. Además, el sistema debe garantizar que no exista proliferación microbiológica. (40)

Debido a que los sistemas de agua son susceptibles a la formación de bio-film y al crecimiento de microorganismos, se establecerá una limpieza y sanitización periódica de los diferentes componentes del sistema y del sistema en si para evitar la generación de niveles de contaminación microbiana o endotoxinas. (40)

El agua que ingresa a la planta GINSBERG S.A. proviene de la red urbana de agua potable; por ende, cumple con los requisitos de la norma INEN y de la OMS.

La primera etapa del sistema corresponde a la filtración previa, empleando dos filtros de arena y filtros media en los cuales se retienen partículas grandes y el cloro del agua potable. Posteriormente, en la segunda etapa, se tienen dos ablandadores en donde se remueve la dureza del agua.

1.13.1. PRUEBAS Y ENSAYOS REALIZADOS

Como exigencia de los organismos de control de calidad se realizaron las siguientes pruebas analíticas para asegurar la calidad del producto:

1.13.1.1. Determinación de cloro residual

El ión Cloruro forma en general sales muy solubles que afectan la potabilidad del agua, a partir de 300 ppm el agua empieza a adquirir un sabor salado. Las aguas con cloruros suelen ser muy corrosivas debido al pequeño tamaño del ión que puede penetrar la capa protectora en la interfase óxido - metal y reaccionar con el hierro estructural.

Se realiza pruebas al agua de la cisterna y antes del tanque cuya especificación es de 0,5 - 1,5 ppm. Los resultados se determinan de la reacción de la ortotolidina con el cloruro, la intensidad de color indicará la concentración de cloro. (45)

1.13.1.2. Determinación de pH

Es la medida de la concentración de iones hidrógeno, es una medida de la naturaleza ácida o alcalina del agua. Los valores de pH han de ser referidos a la temperatura de 25° C pues varían con ella, el pH se corrige con la neutralización.

La determinación se realiza con un potenciómetro calibrado. En los desionizadores la especificación es informativa, quiere decir que solo se anota el pH obtenido, en los rectificadores, equipos de ósmosis y tanques de almacenamiento la especificación está entre 5,0 - 7,0. (45)

1.13.1.3.Determinación de conductividad

La conductividad eléctrica es la medida de la capacidad del agua para conducir la electricidad, es indicativo de la materia ionizable presente en el agua. El agua pura contribuye mínimamente a la conductividad y ésta es resultado del movimiento de los iones de las impurezas presentes.

La determinación se realiza con el conductímetro cuyo fundamento es la medida eléctrica de la resistencia al paso de la electricidad, a través de un prisma y comparado con la conductividad de una solución de cloruro de potasio referida a 20° C. Se realizaron determinaciones de conductividad de agua; en los equipos de ósmosis y tanques de almacenamiento tiene como máximo 1,3 $\mu\text{S}/\text{cm}$. (45)

1.13.1.4.Recuento de bacterias y determinación de presencia de patógenos

Se utiliza la técnica de recuento en placas y medios selectivos para patógenos de esta forma se descartan cualquier sospecha de presencia de los mismos; para esto se cuenta con medios de cultivo a los cuales se les ha realizado previamente la promoción de crecimiento.

Se realiza un recuento total de bacterias cuyas especificaciones son: (45)

- ✓ Para el agua potable: máximo 500 UFC/mL
- ✓ Para el agua desmineralizada: máximo 100 UFC/mL
- ✓ Para el agua grado inyectable: máximo 10 UFC/mL

Para patógenos se realiza:

- ✓ Recuento total de coliformes.

- ✓ Determinación de presencia de *E. coli* y *Pseudomona aeruginosa*.

1.13.1.5. Determinación de endotoxinas bacterianas

Se utilizó la técnica LAL-GEL-CLOT. El LAL es una mezcla compleja de proteínas que provienen del lisado de amebocitos de una especie de cangrejo llamado *Limulus-Polyphemus*. La técnica se fundamenta en la reacción del LAL con las endotoxinas bacterianas o lipopolisacáridos, componentes de las membranas de bacterias gram-negativas; la reacción se visualiza por la formación del gel.

Se realiza en las muestras provenientes de los equipos de ósmosis inversa y tanques de almacenamiento, la especificación es: <0,25 EU/mL. (45)

1.13.2. CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

Los criterios de aceptación para los ensayos a realizar se presentan a continuación.

TABLA No 4 CRITERIOS DE ACEPTACIÓN DE LA CALIDAD DEL AGUA PURIFICADA

ANÁLISIS FÍSICO - QUÍMICO	
Aspecto	Líquido transparente, inoloro, inodoro
Conductividad	< 1.3 μ S/cm (a 25°C)
pH	5, 0 - 7,0
Sólidos totales	< 10 ppm
Hierro	< 0,056 ppm
Sílice	0 ppm
TOC	< 500 ppb
ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO	
Bacterias totales	Limite acción 100 ufc/ml
	Límite alerta 50 ufc/ml
Hongos totales	Limite acción 100 ufc/ml
	Límite alerta 50 ufc/ml

FUENTE: INEN 1108 1983-12 Norma Ecu. ; Agua Potable, Requisitos / Informe 39, Anexo 3: "WHO Good Manufacturing Practices: wáter for pharmaceutical use" pág. 55; 2005.

Para considerar que el sistema de Generación, Almacenamiento y Distribución de Agua Purificada es apto para su uso todos los análisis deben estar dentro del rango de cada uno de los parámetros descritos anteriormente. (45)

Además, concerniente al análisis de agua para inyección, se consideran los siguientes parámetros:

TABLA No 5 CRITERIOS DE ACEPTACIÓN DE LA CALIDAD DEL AGUA ESTÉRIL PARA INYECCIÓN

ANÁLISIS FÍSICO - QUÍMICO	
Aspecto	Líquido transparente, incoloro, inodoro
Conductividad	< 1.3 μ S/cm (a 25°C)
pH	5,0 - 7,0
Sólidos totales	< 10 ppm
Hierro	< 0,056 ppm
Sílice	0 ppm
TOC	< 500 ppb
Endotoxinas	<0.25
ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO	
Bacterias totales	Límite acción <10 ufc/ml
	Límite alerta 5 ufc/ml
Hongos totales	Límite acción <10 ufc/ml
	Límite alerta 5 ufc/ml

FUENTE: INEN 1108 1983-12 Norma Ecu. ; Agua Potable, Requisitos / Informe 39, Anexo 3: "WHO Good Manufacturing Practices: wáter for pharmaceutical use" pág. 55; 2005

1.14.TOC FUSION

La fusión es un instrumento moderno laboratorio diseñado para determinar el contenido de carbono en el agua y otros materiales. Químicas y procesamiento de las muestras con Windows mediante el control de PC, ofrece una prueba rápida y fiable de la calidad de agua y soluciones. (41)

TOC es una técnica muy popular en las pruebas de calidad del agua, utilizado en muchos métodos de análisis oficiales en la actualidad. La Farmacopea de Estados Unidos (USP), la Farmacopea Europea (EP) y la Farmacopea Japonesa (JP), reconoce al TOC como una prueba necesaria para el agua purificada y agua para inyección (WFI). Como se indica en el método USP <643> en carbono orgánico total:

"TOC es una medida indirecta de las moléculas orgánicas presentes en las aguas farmacéuticas medidos como carbono. Las moléculas orgánicas se introducen en el agua

de la fuente de agua, de la purificación y materiales del sistema de distribución, y de biopelícula creciente en el sistema. TOC también puede ser utilizado como un atributo de control de proceso para controlar el rendimiento de las operaciones unitarias que comprenden la purificación y el sistema de distribución. "(41)

TOC también ha encontrado una amplia aceptación en la industria de la biotecnología para ayudar en la limpieza de los procedimientos de validación, en especial de limpieza en el lugar (CIP). Los niveles de concentración de COT pueden ser utilizados para realizar el seguimiento del éxito de estos procedimientos de limpieza. (37) (41)

Las tendencias actuales en la fabricación de productos farmacéuticos han visto la creciente demanda de un tiempo rápido de análisis de la muestra, junto con bajos límites de detección para las muestras de limpieza in situ (CIP). El análisis TOC proporciona una alternativa rápida, la detección precisa de las muestras de CIP. Algunas de las cualidades que hacen de TOC una parte viable de una validación de la limpieza incluye:

- ✓ Alta sensibilidad;
- ✓ Alta recuperación de muestras;
- ✓ Falta de medición específicos;
- ✓ Alto rendimiento, sin interferencias (según el método seleccionado TOC);
- ✓ Excelente linealidad (dependiendo del método seleccionado TOC);
- ✓ Precisión (dependiendo del método seleccionado TOC);
- ✓ Sólo un método es necesario para todos los análisis de validación de la limpieza;
- ✓ El método TOC es más fácil de implementar y fácil de validar que las técnicas cromatografías, el método siempre produce un resultado para "worst case", en el supuesto de que todos los residuos de la sustancia activa. (37)

TOC es un método aceptado por la FDA que evalúa todos los compuestos de carbono que contribuyen para una muestra dada, proporcionando la confianza de que todo el equipo se se puede limpiar por debajo de los criterios de limpieza establecidos. Análisis de TOC permite el desarrollo de un método que detecta la concentración de carbono a por los compuestos, los analitos o los residuos a través de los métodos de muestreo directa

(hisopo) o indirecta (enjuague). Residuos potenciales destinatarios son los ingredientes farmacéuticos activos (API), excipientes del producto, proteínas, productos derivados de proteínas y productos de limpieza o componentes. (37) (41)

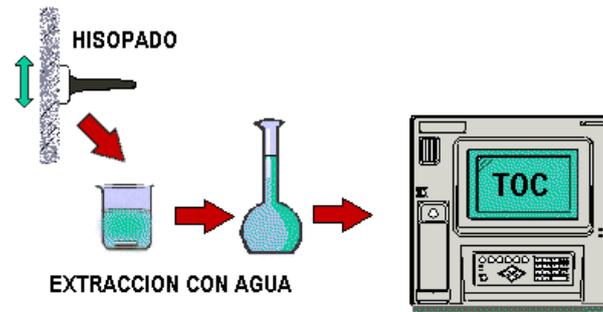


FIGURA No. 8 EXTRACCIÓN CON AGUA Y MEDICIÓN DE TOC

1.14.1. DESCRIPCIÓN DEL EQUIPO Y SUS PARTES

La fusión es un instrumento diseñado para detectar, con precisión los niveles de carbono hasta el nivel de ppt. Se utiliza un reactor de oxidación UV, que es una versión mejorada del reactor de Phoenix 8000, y un detector NDIR presurizado, que es una tecnología relativamente nueva que permite un grado de sensibilidades anteriormente inalcanzables. El analizador de fusión está compuesto de los siguientes componentes: (41)



FOTOGRAFÍA No. 1 VISTA FRONTAL DEL EQUIPO TOC

1.14.1.1. Automuestreador

El TOC Fusion tiene un inyector automático integrado con un brazo y un carrusel para la selección de la posición.

Se auto-enjuaga con la muestra y / o agua de enjuague a través de un built-in de la estación de enjuague. El muestreador automático tiene una fuerza de golpe vertical de 8.3 libras. El rendimiento de posicionamiento de la robótica: (41)

Precisión: $\pm 2,5$ mm

Repetibilidad: $\pm 0,25$ mm



FOTOGRAFÍA No. 2 AUTOSAMPLER

1.14.1.2. Banner display

El banner display indica el estado del equipo y tiene el siguiente código de colores: (41)



FOTOGRAFÍA No. 3 BANNER DISPLAY DEL EQUIPO TOC

TABLA No 6 LISTA DE CODIGO DE COLORES

Color	Modo
Blanco	Modo reset
Púrpura	No conectado
Amarillo	Stand by
Azul	Listo
Verde	Activado / Programación activa
Rojo	Error

FUENTE: TOC TEKLINK & FUSION USER MANUAL

1.14.1.3. Válvula de siete vías del equipo TOC

Válvula que direcciona todas las sustancias a los diferentes procesos que se llevan a cabo dentro del TOC.

Para asegurar un sello hermético, cada puerto de la válvula está provisto de una arandela de válvula antes de la inserción de la tubería de conexión apropiada.(41)



FOTOGRAFÍA No. 4. VÁLVULA DE SIETE VÍAS DEL EQUIPO TOC

1.14.1.4. Eliminador de Carbono inorgánico

Tubo donde se burbujea la muestra con nitrógeno para eliminar el carbono inorgánico. Es un recipiente de vidrio que contiene la muestra, mientras que la Fusión:

- ✓ Purga la muestra de IC y POC
- ✓ Prepara la muestra para el análisis de TOC.

Después de la adición de ácido, el gas portador fluye a través del burbujeador para la eliminación de la IC de la muestra. El Fusion detecta IC en el modo de IC o lo envía a ventilar mientras que en el modo de TOC. (41)



FOTOGRAFÍA No. 5 ELIMINADOR DE CARBONO INORGÁNICO

1.14.1.5.Reactor UV

Es un contenedor de vidrio con una lámpara UV que en presencia del persulfato, oxida el carbón contenido en la muestra.

El depurador de halógenos se compone de un recipiente de vidrio y una fuente de luz UV. La fusión introduce la muestra y reactivo persulfato en el reactor de UV. El reactivo de persulfato, combinado con la luz UV oxida el carbono de la muestra. (41)



FOTOGRAFÍA No. 6 REACTOR UV

1.14.1.6. Eliminador de halógenos

Es un tubo de vidrio Pyrex, en forma de U con gránulos de estaño y cobre que elimina los halógenos contenidos en el CO₂, antes de que este entre en el detector para evitar daños. El detector, que mide el dióxido de carbono, puede ser dañado por halógenos. Para evitar errores de análisis, el depurador halógeno elimina cloro y otros halógenos del dióxido de carbono antes de que entre en el detector. (41)



FOTOGRAFÍA No. 7 ELIMINADOR DE HALOGENOS

1.14.1.7. Sistema de control de humedad

El detector, que mide el dióxido de carbono, se ve afectado por el vapor de agua, por lo que la fusión se ha diseñado para eliminar la humedad de la muestra. El SCH de fusión consiste en:

- ✓ Trampa de Niebla
- ✓ Secador de permeación

Después de la oxidación de la muestra, el gas portador barre CO₂ y vapor de agua fuera del reactor de UV a la trampa de niebla. Durante la transferencia, en algunos casos se produce condensación en el tubo. Una vez que en la trampa de niebla la mayor parte del condensado se retira. Los gases después viajan al secador de permeación, que elimina el resto de la humedad del gas de muestra. (41)



FOTOGRAFÍA No. 8 SECADOR DE PERMEACION



FOTOGRAFÍA No. 9 TRAMPA DE NIEBLA

1.14.1.8. Sensor de infrarrojo no dispersivo (NDIR)

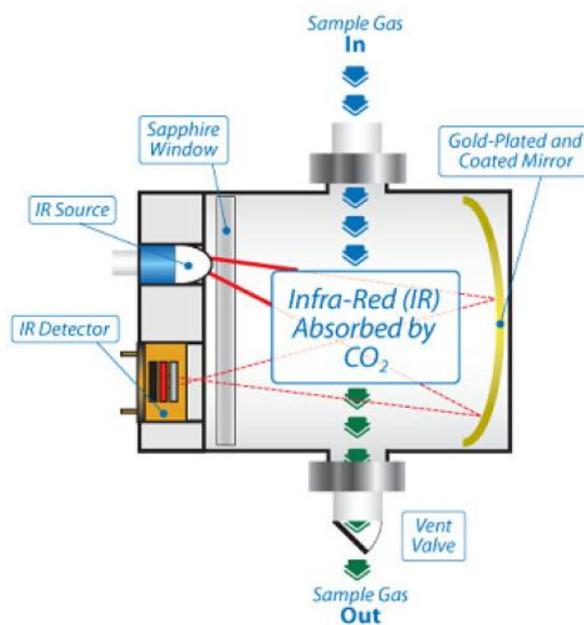
Después de la fusión se oxida la muestra, se hace circular en el detector y se presuriza para asegurar que toda la muestra está presente. El detector NDIR luego mide la concentración de dióxido de carbono.

El detector NDIR de la fusión se basa en la tecnología de detección. Tiene tres componentes principales: una fuente de luz, un interferómetro Fabry-Perot (FPI), y un detector infrarrojo. La luz pulsada electrónica de la lámpara de incandescencia en miniatura se refleja y se vuelve a centrar de nuevo a un detector de infrarrojos situado detrás de la inversión extranjera de cartera.

El FPI es un chip de silicio micro-mecanizado que contiene dos espejos paralelos. Los dos espejos paralelos cambian la distancia cuando se aplica un voltaje sobre el chip, permitiendo que sólo ciertas longitudes de onda de la luz pase a través del detector de infrarrojos. El FPI está diseñado para dejar pasar la luz en la longitud de onda de absorción de CO₂ (4.26µm) y una longitud de onda cercana, no absorbente. Cuando el sensor está en funcionamiento, el FPI es regularmente sintonizado atrás y hacia adelante entre las dos longitudes de onda.

En la longitud de onda de absorción de CO₂, la intensidad de luz detectada se reduce en proporción a la concentración de CO₂ en el trayecto óptico. La intensidad de la luz

medida en la longitud de onda no absorbente sirve de base para la comparación. El grado de absorción de la luz en el gas indicado por la relación de estas dos señales, es proporcional a la concentración de gas. El dióxido de carbono muestra un único espectro de adsorción cuando la energía infrarroja pasa a través de ella, permitiendo que el NDIR pueda distinguirlo de otros gases. Regularmente la medición de absorción de CO₂ y la gama de referencia, el FPI puede compensar automáticamente cuando hay cambio en la intensidad de la fuente de la luz conjuntamente con pérdida de la reflectividad de la celda de muestreo óptico debido a la contaminación. Esto significa que el detector NDIR se puede pasar años sin necesidad de recalibración. (41)



FOTOGRAFÍA No. 10 DIAGRAMA DEL DETECTOR NDIR

CAPITULO II

2. PARTE EXPERIMENTAL

- ✓ Diseño experimental
- ✓ Protocolo
- ✓ Técnicas para validación de limpieza

El presente capítulo tiene por objeto describir un programa experimental empleado como base de trabajo para ejecutar la validación del procedimiento de limpieza en la envasadora de cremas COMADIS. Ciertas partes que conforman el protocolo expuesto a continuación están estructuradas como Procedimiento operativo estándar (POE).

2.1. DISEÑO EXPERIMENTAL

2.1.1. CARACTERISTICAS DEL DISEÑO EXPERIMENTAL

LUGAR: Industria Farmacéutica GINSBERG S.A.

CANTÓN: Quito

PROVINCIA: Pichincha

2.1.2. FACTORES DEL ESTUDIO

POBLACION

Se tomará como población las muestras tomadas de la envasadora de cremas COMADIS, después del lavado de la misma

MUESTRA

Las muestras que se tomarán para el estudio, serán el hisopado de la superficie de los puntos críticos de la envasadora de cremas COMADIS, después de la limpieza correspondiente.

2.1.3.MANEJO ESPECÍFICO DEL EXPERIMENTO

2.1.3.1.Lugar y pruebas de ensayo

- ✓ Industria Farmacéutica GINSBERG S.A. QUITO-ECUADOR

Las pruebas a realizarse son:

- ✓ Toma del hisopado de las superficies de los puntos críticos de la envasadora de cremas COMADIS
- ✓ Análisis de las muestras tomadas mediante TOC
- ✓ Análisis microbiológico de las muestras tomadas
- ✓ Tratamiento estadístico de los datos obtenidos.

2.2. PROTOCOLO DE VALIDACIÓN

TITULO: “Validación del Método de Limpieza de la Envasadora de CREMAS COMADIS en la empresa GINSBERG S.A.”

2.2.1.OBJETIVO

- ✓ Estandarizar y establecer el procedimiento de limpieza de la Envasadora de Cremas marca COMADIS de Ginsberg Ecuador S.A.
- ✓ Describir detalladamente los pasos a seguir para recopilar evidencia documental, a fin de asegurar que los procedimientos de limpieza remueven residuos de productos, agentes de limpieza y contaminación microbiana a niveles aceptables, de esta manera garantizar la limpieza de los equipos de producción.

- ✓ Verificar que los residuos de las sustancias usadas para la limpieza y desinfección del equipo se encuentren dentro del límite de aceptación.

2.2.2.ALCANCE

Este procedimiento se aplica a la Envasadora de Cremas COMADIS de la planta de Ginsberg Ecuador S.A., todos sus aditamentos de operación y accesorios.

2.2.3.RESPONSABILIDADES

Jefe de Mantenimiento: Dar soporte en el caso de encontrarse alguna anomalía o no conformidad en la operación y funcionamiento del equipo.

Jefe de Producción:

- ✓ Verificar que el procedimiento de limpieza se ejecute conforme se indica en este documento.
- ✓ Asegurar que se realiza la limpieza de la máquina inmediatamente después de su uso. Debe considerarse que se realice una limpieza más profunda antes de cada cambio de campaña.
- ✓ Comunicar a mantenimiento en caso de detectarse algún problema con la operación del equipo. Llenar registro de No conformidades de ser el caso.

Operadores de Producción:

- ✓ Realizar la limpieza del equipo según indica este protocolo después del uso de la maquinaria.
- ✓ Comunicar al Jefe de Producción en caso de detectarse algún problema con la operación del equipo.

Jefe de Validaciones:

- ✓ Coordinar las actividades de validación con los Gerentes, Jefes o Supervisores de las diferentes áreas.
- ✓ Documentar y realizar el informe de validación.
- ✓ Informar al Jefe de producción en caso de no cumplirse con el criterio de aceptación determinado para tomar medidas correctivas.

2.2.4.CARACTERISTICAS TÉCNICAS Y DESCRIPCIÓN DEL EQUIPO

En la presente Tabla N° 7. Se detalla las descripciones técnicas de la Envasadora de Cremas COMADIS, la cual se encuentra en el área de Producción.

A continuación se indica las características técnicas del equipo:

TABLA N°7 ENVASADORA DE CREMAS COMADIS

Nombre:	Dosificadora de Cremas	
Tipo:	Rotativa de 8 estaciones electro neumática	
Modelo	COMADIS C1090	
Año de fabricación	2008	
Nro. Serie	19C1090/392/2007	
Capacidad	Hasta 70 tubos/min	
Voltaje:	220 V trifásico / 750 W	
Dimensiones:	80 x 80 x 180 cm.	
Peso aproximado:	550 Kg.	
Aditamentos	Tolva de producto Rascador de producto Formatos para tubos plásticos Cabezal sellador térmico	
Instrumentación	Panel d control Regulador de aire Sistema de calentamiento	

2.2.5.PROCEDIMIENTO DE LIMPIEZA

Los lineamientos generales de limpieza se ejecutan conforme se indica en el Procedimiento Operativo Estándar de PLAN DE LIMPIEZA Y DESINFECCIÓN, GE-11-004.5. Sin embargo, con la finalidad de confirmar que la limpieza de los equipos se ejecute correctamente y considerando que cada máquina debe tener consideraciones adicionales en el momento de realizar la limpieza debido a la complejidad de cada equipo, en el presente documento se describe el procedimiento de limpieza para la Envasadora de Cremas COMADIS que posee la planta.

2.2.5.1.Procedimiento de Limpieza de la Envasadora de Cremas COMADIS

- a) Para realizar la limpieza de la máquina, se debe extraer completamente todos los residuos.
- b) Posteriormente, se desmonta el equipo en su totalidad de tal manera que se pueda sanitizar de pieza en pieza.
- c) Para higienizar las partes se utiliza solución Tego al 5%
- d) La operación de limpieza debe ser realizada de manera exhaustiva especialmente en los puntos de difícil acceso.
- e) En las piezas que poseen formas no comunes se debe recurrir a un cepillo que no desprenda ningún material extraño, hasta lavado total de dichas piezas.
- a) Se realiza el enjuague correspondiente, utilizando agua desmineralizada, en múltiples ocasiones para un enjuague total.
- f) Sanitizar con Alcohol etílico las piezas en contacto con el producto y sus accesorios. Para ello, sumergir un paño de limpieza en la solución de alcohol preparada y distribuirlo a través del equipo y sus aditamentos.
- g) Colocar la tarjeta de equipo limpio y llenarla una vez terminado el procedimiento de limpieza.

2.2.6.DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE ANÁLISIS

2.2.6.1.Requerimientos Generales

Definir previamente a la iniciación de las actividades de validación, los puntos de muestreo para cada máquina, especificando los puntos críticos.

Establecer para cada máquina los puntos críticos de limpieza, considerando la dificultad de acceso, la dificultad de limpieza, la complejidad de ensamblaje de los equipos.

Se tomarán un mínimo de 6 muestras de cada equipo dependiendo del nivel de complejidad en la limpieza y los análisis se realizarán por duplicado por tres ocasiones.

2.2.6.2.Análisis Químico:

2.2.6.2.1.Inspección visual: Se utiliza como primer criterio

2.2.6.2.2.Muestreo de superficies por hisopado

Se realizará el muestreo de los puntos determinados críticos en la Envasadora de cremas COMADIS, por tres veces consecutivas. Los puntos de muestreo son:

- ✓ Tolva
- ✓ Piston cubo interior
- ✓ Manguera de traspaso interior
- ✓ Dosificador
- ✓ Pared
- ✓ Ventana

2.2.6.2.3.Análisis por el método de TOC



FIGURA No. 9 PUNTOS DE MUESTREO DE LA ENVASADORA DE CREMAS COMADIS

2.2.6.3. Análisis Microbiológico:

2.2.6.3.1. Medio Bacterias aeróbicas: Agar Soja Tripticaasa (TSA) durante 48-72 horas

2.2.6.3.2. Medio Hongos y levaduras: Agar Sabouraud Dextrosa (SAB) por 5 a 7 días.

2.2.6.3.3. Blanco: Agua Purificada

2.2.7. CRITERIO DE ACEPTACIÓN

Para el análisis químico:

- ✓ Después de que se ejecuten los procedimientos de limpieza no deben existir residuos visibles, Si no cumple con estos requerimientos no continuar con la validación.
- ✓ Las trazas de residuos de producto, agentes de limpieza deben cumplir con las especificaciones preestablecidas. Es decir no podrá haber más de 10 ppmC en los resultados obtenidos. (3)

Cálculos de determinación de límite de Residuo:

Determinación de Residuo = Valor Obtenido de Carbono Orgánico de la muestra (ppmC) - Blanco (ppmC)

- ✓ El no cumplimiento de los límites establecidos, durante los análisis de validación, implica una reevaluación.

Para el análisis microbiológico:

Microbiológico Bacterias aeróbicas: Max 100 UFC por 100 cm²

Microbiológico Hongos y levaduras: Max 10 UPC por 100 cm²

2.2.8.RESULTADOS

Una vez terminado el análisis se debe elaborar un reporte informe. Y se verificará el cumplimiento de los parámetros y requisitos del proceso. Posteriormente se emitirá el Certificado de Validación.

2.2.9.ACCIONES CORRECTIVAS

- ✓ Muestras químicas fuera de especificaciones

Si los resultados se encuentran fuera de los límites determinados, se informará inmediatamente al Jefe de producción y se tomarán acciones correctivas conjuntamente con Validaciones, Control de Calidad y Dirección Técnica.

- ✓ Muestras microbiológicas fuera de especificaciones

Si los resultados se encuentran fuera de los límites determinados, se informará inmediatamente al jefe de producción. Se deberá evaluar las posibles causas de contaminación microbiana producidas en el equipo, valores de monitoreo del aire, valores microbiológicos del agua en el momento del muestreo, etc.

2.3. TECNICAS A SEGUIR PARA LA VALIDACION DE LIMPIEZA

2.3.1.TÍTULO:CONTROL ORGANOLÉPTICO Y VISUAL DEL EQUIPO LIMPIO

A. OBJETIVO

Verificar que los procedimientos de limpieza empleados remueven consistentemente residuos de activos farmacéuticos de los equipos de fabricación mediante el control organoléptico y visual cumpliendo con los niveles de aceptación.

B. ALCANCE

El presente procedimiento debe ser aplicado a todos los equipos que se encuentran en el área no estéril de la planta Ginsberg Ecuador S.A. y aplica a todas las superficies de dichos equipos que están en contacto directo con el producto y que hayan sido limpiados y secados.

C. RESPONSABILIDADES

Jefe de Validaciones: Ejecutar las actividades de acuerdo con este procedimiento. Recopilar toda la información generada durante las actividades de validación y elaborar un informe con los respectivos resultados, observaciones y recomendaciones.

D. PROCEDIMIENTO

Control organoléptico e inspección visual del equipo limpio

Este tipo de control es un requerimiento básico de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) y se utiliza como primer criterio para usarlo como guía del cumplimiento de los requerimientos para continuar o no con la validación.

Una vez que las superficies de los equipos de manufactura hayan sido limpiadas según los lineamientos generales de limpieza ejecutada conforme se indica en el Procedimiento Operativo Estándar de PLAN DE LIMPIEZA Y DESINFECCIÓN, GE-11-004.5 y el presente procedimiento, compruebe la presencia de materia extraña mediante los siguientes sistemas:

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

Previamente a cumplir o no con los criterios el equipo debe estar seco y visualmente limpio, en caso de requerirlo se debe desarmar el equipo para una inspección más exhaustiva.

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

Este control deberá realizarse previo al muestreo directo de la superficie.

G

E. ESPECIFICACIONES

No deben existir residuos visibles en las superficies de los equipos una vez concluida la limpieza. Si no cumple con estos requerimientos no continuar con la validación.

F. REGISTROS

Documente los resultados de la inspección visual en el REGISTRO HOJA DE TRABAJO DE VALIDACION DE LIMPIEZA Y ANALISIS MICROBIOLOGICO (Anexo N° 7) y archive datos para la elaboración del respectivo informe para su posterior revisión y aprobación.

2.3.2.TITULO: MUESTREO DIRECTO DE LA SUPERFICIE O TÉCNICA DEL SWABBING

A. OBJETIVO

Establecer un procedimiento que permita recoger las muestras de los puntos críticos de los equipos de producción usando como fundamento la técnica de Swabbing para posteriormente realizar el análisis en el Laboratorio de Control de Calidad de la empresa.

B. ALCANCE

Este procedimiento es aplicable cuando en proceso se encuentre una validación de los procedimientos de limpieza en el Área de producción en la que se requiera muestrear superficies en equipos de manufactura o en paredes y suelos.

C. RESPONSABILIDADES

Jefe de Mantenimiento: Dar soporte en el caso de encontrarse alguna anomalía o no conformidad en la operación y funcionamiento del equipo.

Jefe de Producción:

- ✓ Verificar que el procedimiento de limpieza se ejecute.
- ✓ Asegurar que se realiza la limpieza de la máquina inmediatamente después de su uso. Debe considerarse que se realice una limpieza más profunda antes de cada cambio de campaña.
- ✓ Comunicar a mantenimiento en caso de detectarse algún problema con la operación del equipo. Llenar registro de No conformidades de ser el caso.

Operadores de Producción:

- ✓ Realizar la limpieza del equipo según indica este protocolo después del uso de la maquinaria.

- ✓ Comunicar al Jefe de Producción en caso de detectarse algún problema con la operación del equipo.

Jefe de Validaciones:

- ✓ Realizar la operación Swabbing
- ✓ Coordinar las actividades de validación con los Gerentes, Jefes o Supervisores de las diferentes áreas.
- ✓ Documentar y realizar el informe de validación.
- ✓ Informar al Jefe de producción en caso de no cumplirse con el criterio de aceptación determinado para tomar medidas correctivas.

D. MATERIALES Y REACTIVOS

Hisopos especiales de poliéster (swabsTexwipe®)

Equipo de protección personal

Viales prelavados para uso de TOC

Agua tipo reactivo con baja conductividad no mayor a $3\mu\text{S}$ y con bajo nivel de carbono orgánico total $< 0,100 \text{ ppmC}$

Etiquetas de identificación de muestreo

E. PROCEDIMIENTO

La validación de limpieza de los equipos se realizará con tres muestreos consecutivos, siguiendo los siguientes pasos:

1. Se recortan planchas de cartulina o cartón con una superficie hueca en el centro de 25cm^2 ($5\text{cm} \times 5\text{cm}$) para realizar el muestreo. Estas planchas se forran con papel aluminio.
2. Se determinan los puntos críticos de limpieza de equipo (Envasadora de cremas Comadis), que son las zonas de mayor contacto con el producto, los análisis se realizarán por duplicado. Los puntos críticos a analizar son:

- P1: Tolva
- P2: Pistón cubo interior
- P3: Manguera de traspaso interior
- P4: Dosificador
- P5: Pared
- P6: Ventana

3. Retire la tapa del frasco, sumerja el hisopo en la solución aprox. 35 mL (agua tipo reactivo para determinación de TOC (conductividad $< 1\mu\text{S}$, $\text{TOC} < 0,100 \text{ ppmC}$)).
4. Realizar el muestreo (en cada punto designado), siguiendo el esquema de hisopado una sola vez, el área de muestreo debe abarcar aproximadamente 25 cm^2 . Se pasa el hisopo humedecido sobre la superficie del agujero en la plancha en tres direcciones, por 10 ocasiones para cada dirección. Se coloca el hisopo en el frasco correspondiente

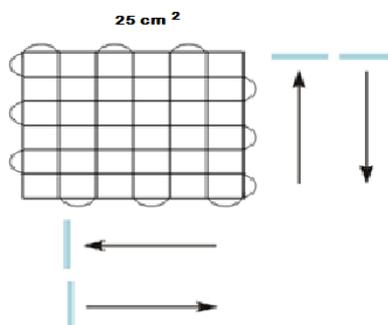


FIGURA No. 10 ESQUEMA DE HISOPADO

5. Evite tocar la cabeza del hisopo y coloque en forma inclinada en el vial prelavado que contenga unos 35 mL de agua tipo Reactivo, rompiendo la parte superior sobrante del hisopo (Figura 11).

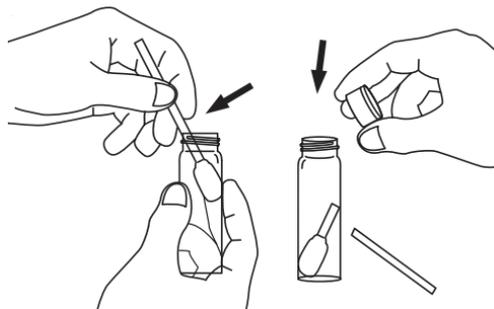


FIGURA No. 11 RECOLECCIÓN DE MUESTRA EN VIALES PRELAVADOS

6. Vuelva a colocar la tapa
7. Rotular cada frasco, especificando el lugar en el cual se tomó la muestra.
8. Transportar eficientemente las muestras al laboratorio teniendo en cuenta la mínima posibilidad de contaminación.
9. Analizar las muestras en el equipo de TOC.

F. ESPECIFICACIONES

Para el empleo de la técnica del Swabbing se debe tener presente ciertas consideraciones generales:

Seleccionar adecuadamente el tipo de material del swab, este debe ser compatible con el solvente de recolección de tal forma que no interfiera en los resultados del análisis.

Se deberá utilizar hisopos especiales de poliéster que presente un bajo nivel de carbono orgánico total con el fin de analizar la presencia o no, de material adherido soluble e insoluble de droga residual.

G. REGISTROS

El analista de validaciones será la persona encargada del muestreo, codificación de las muestras, del análisis de las muestras.

2.3.3.TÍTULO: ANÁLISIS DE LAS MUESTRAS POR TOC.

A. OBJETIVO

Establecer un procedimiento que permita cuantificar la carga total de Carbono que haya quedado en la superficie de la Envasadora de cremas Comadis posterior a la limpieza del equipo empleando como método no específico el Carbono Orgánico Total (TOC).

B. ALCANCE

El presente procedimiento debe ser aplicado cuando se requiera cuantificar la carga de residuos que haya quedado en la superficie de los equipos después de la limpieza usando como método de muestreo el hisopado con la finalidad de validar cualquier procedimiento de limpieza en el área de producción.

C. RESPONSABILIDADES

Es responsabilidad del Departamento de Control de Calidad realizar la cuantificación de las muestras obtenidas mediante la técnica del Swabbing e informar de los resultados al Jefe de Producción para si el caso lo requiere efectuar las acciones correctivas.

D. MATERIALES Y REACTIVOS

Hisopos especiales de poliéster (swabsTexwipe®)

Equipo de protección personal

Viales prelavados para uso de TOC

Agua tipo reactivo con baja conductividad no mayor a 3 μ S y con bajo nivel de carbono orgánico total < 0,100 ppmC

Etiquetas de identificación de muestreo

E. PROCEDIMIENTO

Análisis por el método de TOC:

- ✓ Recoger las muestras de análisis de validación de limpieza en los puntos designados y en los respectivos viales.
- ✓ El blanco se obtiene sumergiendo un hisopo dentro del agua tipo reactivo, es decir con una conductividad $< 1\mu\text{S}$, y niveles de TOC $< 0,100$ ppmC.
- ✓ Se ultrasonan las muestras durante una media hora como mínimo
- ✓ Se colocan los viales en el autosampler del equipo TOC

Manejo del equipo:

- ✓ Encender el equipo con el botón I/O en la parte frontal del TOC (asegurarse que la puerta frontal esté cerrada con su respectivo seguro).
- ✓ En la computadora aparece en el escritorio el icono  ingresar al programa.
- ✓ Ingresar con el usuario y password asignado,
- ✓ Seleccione el instrumento de la lista y en el botón Properties, pestaña General, quite el visto del mensaje “Disable this instrument” y pulse Ok, luego haga click en Connect, para comunicar el TOC con la computadora.
- ✓ Seguidamente se selecciona la programación establecida para el análisis de muestras de validación, en Open / Schedule, se escoge la programación “Validación de limpieza” y aparece una secuencia de análisis a realizarse.
- ✓ En la programación, en los campos Sample ID se coloca los nombres de las muestras que se encuentran en el carrusel en orden de posición secuencial.
- ✓ Se presiona guardar y posteriormente START

Despliegue de reportes

- ✓ Luego de concluido el análisis. Se puede revisar el informe generado e imprimirlo para su respectiva aprobación.

- ✓ Seleccione el nombre del reporte en Open, Report. Los informes pueden ser exportados directamente a formato HTML para guardarlos digitalmente en la carpeta ubicada en Escritorio / Reportes TOC, e imprimirlos.

F. ESPECIFICACIONES

Las trazas de residuos de producto, agentes de limpieza deben cumplir con las especificaciones preestablecidas. Es decir no podrá haber más de 10 ppmC en los resultados obtenidos. (3)

G. REGISTROS

Una vez terminado el análisis se debe elaborar un reporte informe. Y se verificará el cumplimiento de los parámetros y requisitos del proceso. Posteriormente se emitirá el Certificado de Validación.

CAPITULO III

3. RESULTADOS Y DISCUSIONES

Los datos obtenidos en el área de Producción y Laboratorio de Control de Calidad de la Industria Farmacéutica GINSBERG S.A de la ciudad de Quito durante el período Julio – Septiembre 2011 han sido clasificados en forma de tablas y cuadros explicativos, con sus gráficos correspondientes.

CUADRO No. 1 RESULTADOS DEL PRIMER MUESTREO, MEDIANTE TOC, VALIDACION LIMPIEZA DE LA ENVASADORA DE CREMAS COMADIS, DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD, EMPRESA FARMACEUTICA GINSBERG S.A. QUITO, 2011

BLANCO	AGUA + HISOPO	MUESTRA	mg C / L (ppm C)	MEDIA	DESVIACION ESTANDAR	RSD
0,4752	1,0128	Tolva	1,7954	1,838	0,0598	3,26
			1,88			
		Pistón cubo interior	0,413	0,425	0,0167	3,93
			0,4366			
		Manguera de traspaso interior	0,8525	0,832	0,0286	3,44
			0,812			
		Dosificador	1,3847	1,356	0,0410	3,03
			1,3267			
		Pared	0,1879	0,185	0,0046	2,49
			0,1814			
		Ventana	1,1111	1,134	0,0319	2,81
			1,1562			

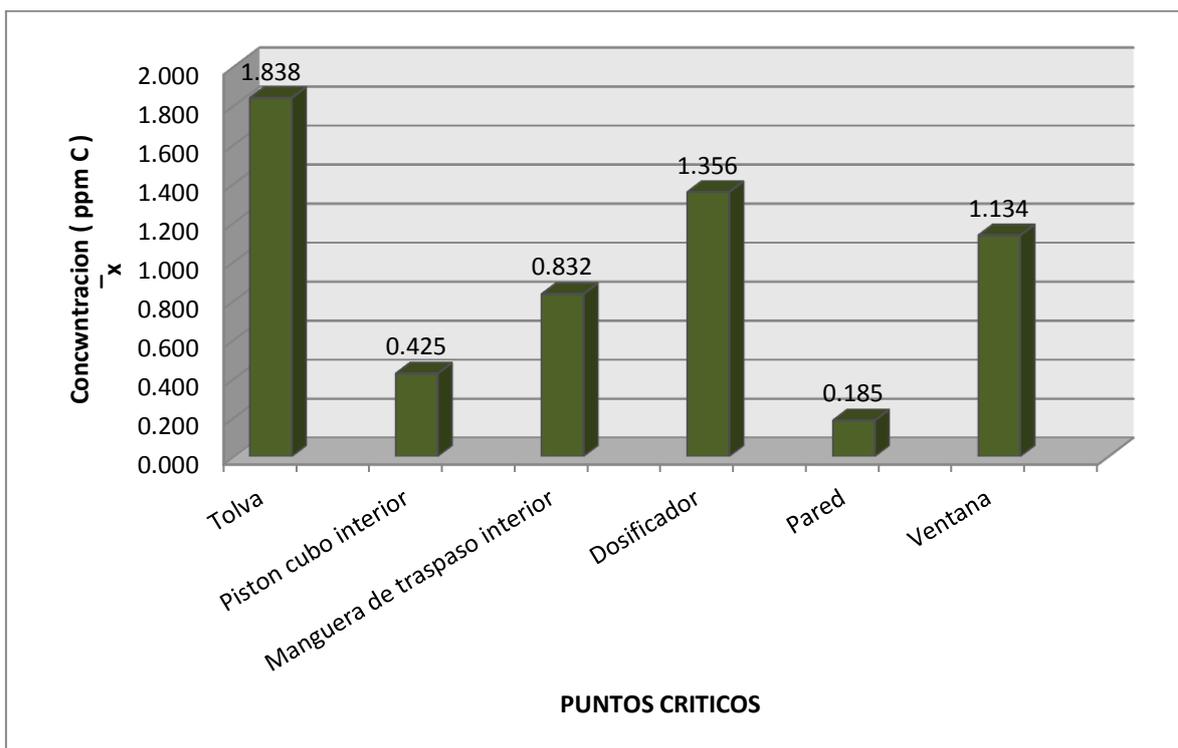


GRÁFICO No 1 PROMEDIO DE LAS CONCENTRACIONES EXPRESADOS EN ppm Carbono OBTENIDOS DE LOS PUNTOS CRITICOS DE LA ENVASADORA DE CREMAS COMADIS, PRIMERA MUESTRA, DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD, EMPRESA FARMACEUTICA GINSBERG S.A., QUITO, 2011.

Como se observa en el CUADRO N° 1, GRAFICO N° 1 las medias de las concentraciones de los 6 puntos críticos son heterogéneos por los valores que se obtuvieron de la maquina se observa que la tolva posee la media mas alta 1,838 ppm siendo la causa un mayor contacto con el producto y por ende una mayor dificultad para su limpieza, a diferencia del pistón del cubo interior con la media más baja de 0,425 ppm C, aun así los valores de los puntos críticos están dentro de las especificaciones demostrándose que la limpieza en la envasadora de cremas COMADIS es la correcta. Los valores obtenidos de la pared y ventana de igual manera nos indican que la limpieza no tan solo de la maquina es la correcta sino también la instalación, lo que nos indica que la limpieza en general es la adecuada

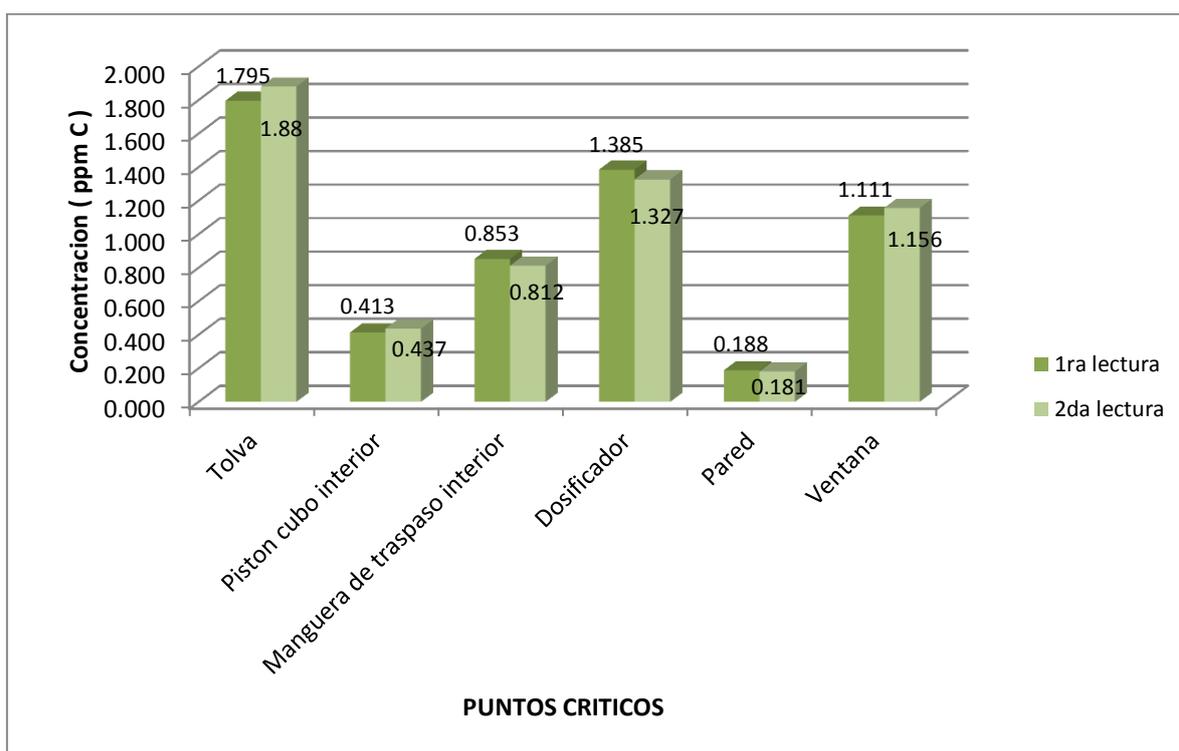


GRÁFICO No 2. COMPARACION ENTRE LAS CONCENTRACIONES EXPRESADO EN ppm Carbono OBTENIDOS DE LOS PUNTOS CRITICOS DE LA ENVASADORA DE CREMAS COMADIS, PRIMERA MUESTRA, DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD, EMPRESA FARMACEUTICA GINSBERGS.A., QUITO, 2011.

En el grafico N°2 se resumen las lecturas del primer muestreo, por cada muestra se obtuvo dos lecturas de las concentraciones de ppm Carbono las cuales varían entre sí, consecuentemente, las trazas de cualquier residuo que contenga Carbono luego de realizada la limpieza es mínima pero existente como se muestra en el gráfico, dichos valores están dentro de los límites aceptables.

CUADRO No. 2. RESULTADOS DEL SEGUNDO MUESTREO, MEDIANTE TOC, VALIDACION LIMPIEZA DE LA ENVASADORA DE CREMAS COMADIS, DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD, EMPRESA FARMACEUTICA GINSBERG S.A. QUITO, 2011

BLANCO	AGUA + HISOPO	MUESTRA	mg C / L (ppm C)	MEDIA	DESVIACION ESTANDAR	RSD
0,1937	0,3880	Tolva	0,4622	0,455	0,0107	2,35
			0,4471			
		Piston cubo interior	0,8265	0,841	0,0208	2,47
			0,8559			
		Manguera de traspaso interior	0,5672	0,555	0,0173	3,11
			0,5428			
		Dosificador	1,098	1,081	0,0240	2,22
			1,0641			
		Pared	1,8438	1,876	0,0448	2,39
			1,9072			
		Ventana	2,661	2,684	0,0320	1,19
			2,7062			

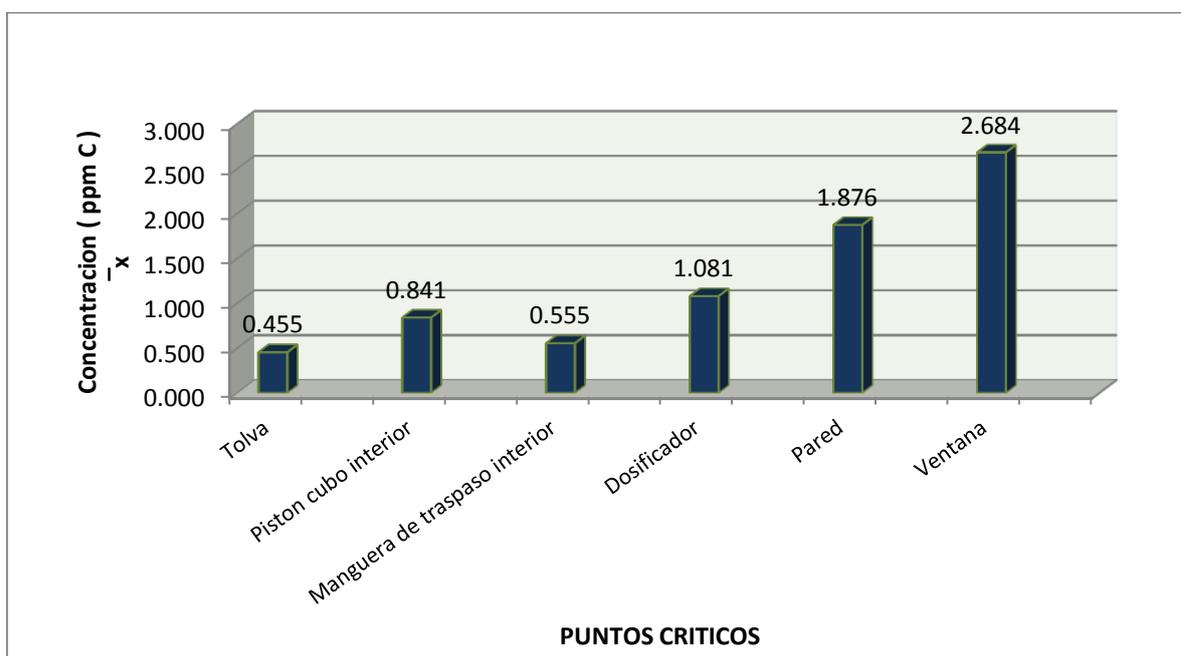


GRÁFICO No 3 PROMEDIO DE LAS CONCENTRACIONES EXPRESADOS EN ppm Carbono OBTENIDOS DE LOS PUNTOS CRITICOS DE LA ENVASADORA DE CREMAS COMADIS, SEGUNDA MUESTRA, DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD, EMPRESA FARMACEUTICA GINSBERG S.A., QUITO, 2011.

Como se observa en el CUADRO N° 2, GRAFICO N° 3 las medias de las concentraciones de los 6 puntos críticos son heterogéneos observando que el dosificador posee la media más alta 1,081 ppm siendo la causa un mayor contacto con el producto y por ende una mayor dificultad para su limpieza, a diferencia de la tolva con la media más baja de 0,455 ppm C, aun así los valores de los puntos críticos están dentro de las especificaciones demostrándose que la limpieza en la envasadora de cremas COMADIS es la correcta.

Los valores obtenidos de la pared y ventana de igual manera nos indican que la limpieza no tan solo de la maquina es la correcta sino también la instalación, lo que nos indica que la limpieza en general es la adecuada

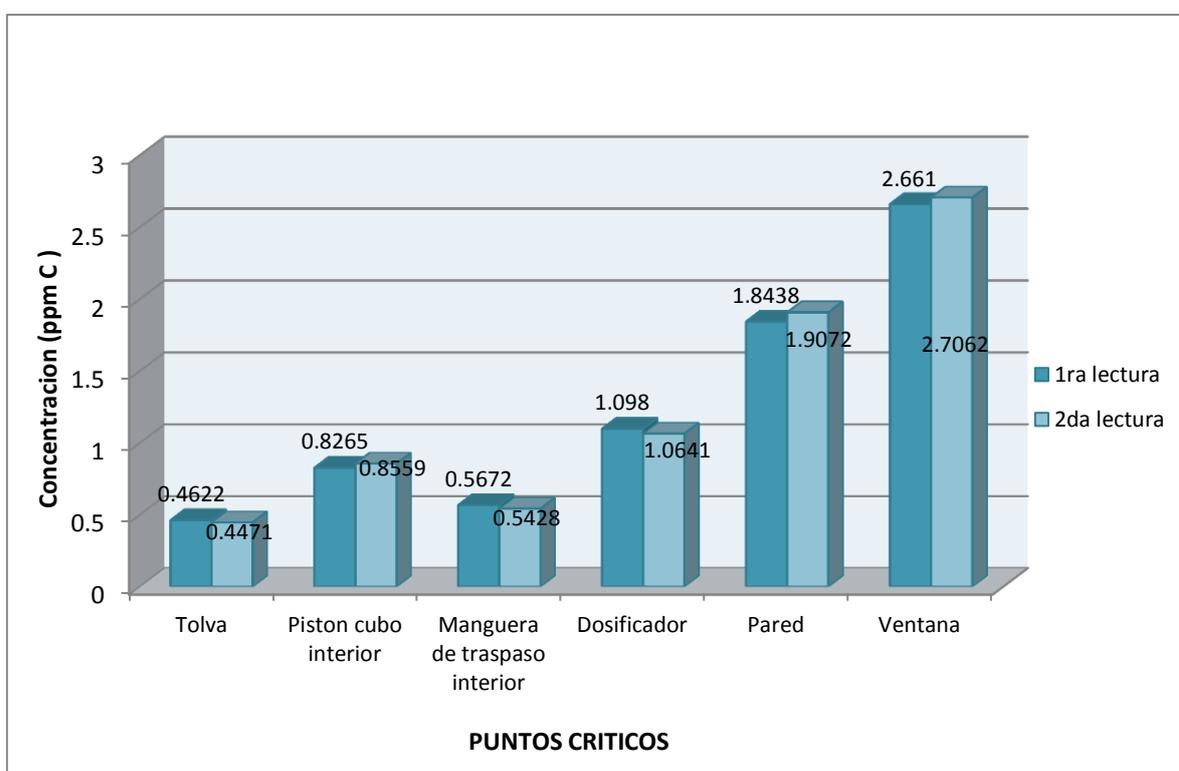


GRÁFICO No 4. COMPARACION ENTRE LAS CONCENTRACIONES EXPRESADO EN ppm Carbono OBTENIDOS DE LOS PUNTOS CRITICOS DE LA ENVASADORA DE CREMAS COMADIS, SEGUNDA MUESTRA, DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD, EMPRESA FARMACEUTICA GINSBERGS.A., QUITO, 2011.

En el grafico N°4 se resumen las lecturas del segundo muestreo, por cada muestra se obtuvo dos lecturas de las concentraciones de ppm Carbono las cuales varían entre sí, consecuentemente, las trazas de cualquier residuo que contenga Carbono luego de

realizada la limpieza es mínima pero existente como se muestra en el gráfico, dichos valores están dentro de los límites aceptables.

CUADRO No. 3. RESULTADOS DEL TERCER MUESTREO, MEDIANTE TOC, VALIDACION LIMPIEZA DE LA ENVASADORA DE CREMAS COMADIS, DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD, EMPRESA FARMACEUTICA GINSBERG S.A. QUITO, 2011

BLANCO	AGUA + HISOPO	MUESTRA	mg C / L (ppm C)	MEDIA	DESVIACION ESTANDAR	RSD
0,1937	0,3880	Tolva	0,5575	0,572	0,0203	3,55
			0,5862			
		Piston cubo interior	1,0522	1,076	0,0340	3,16
			1,1003			
		Manguera de traspaso interior	0,0741	0,076	0,0030	3,90
			0,0783			
		Dosificador	1,0354	1,051	0,0218	2,08
			1,0663			
		Pared	1,0433	0,953	0,1275	1,34
			0,0863			
		Ventana	1,0356	1,065	0,0414	3,89
			1,0942			

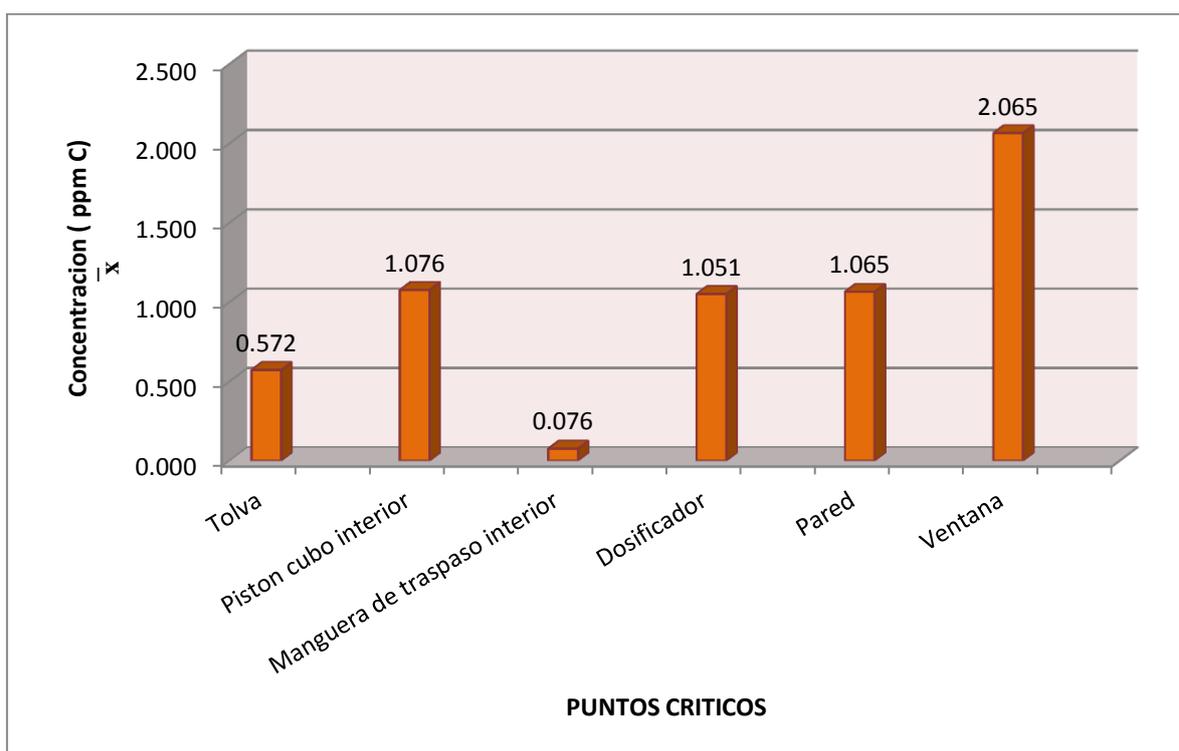


GRÁFICO No 5. PROMEDIO DE LAS CONCENTRACIONES EXPRESADOS EN ppm Carbono OBTENIDOS DE LOS PUNTOS CRITICOS DE LA ENVASADORA DE CREMAS COMADIS, TERCER MUESTRA, DEPARTAMENTO DE CALIDAD, EMPRESA FARMACEUTICA GINSBERGS.A., QUITO, 2011.

Como se observa en el CUADRO N° 3, GRAFICO N° 5 las medias de las concentraciones de los 6 puntos críticos son heterogéneos observando que el pistón cubo interior posee la media mas alta 1,076 ppm siendo la causa un mayor contacto con el producto y por ende una mayor dificultad para su limpieza, a diferencia de la manguera de traspaso interior con la media más baja de 0,076 ppm C, aun así los valores de los puntos críticos están dentro de las especificaciones demostrándose que la limpieza en la envasadora de cremas COMADIS es la correcta.

Los valores obtenidos de la pared y ventana de igual manera nos indican que la limpieza no tan solo de la maquina es la correcta sino también la instalación, lo que nos indica que la limpieza en general es la adecuada

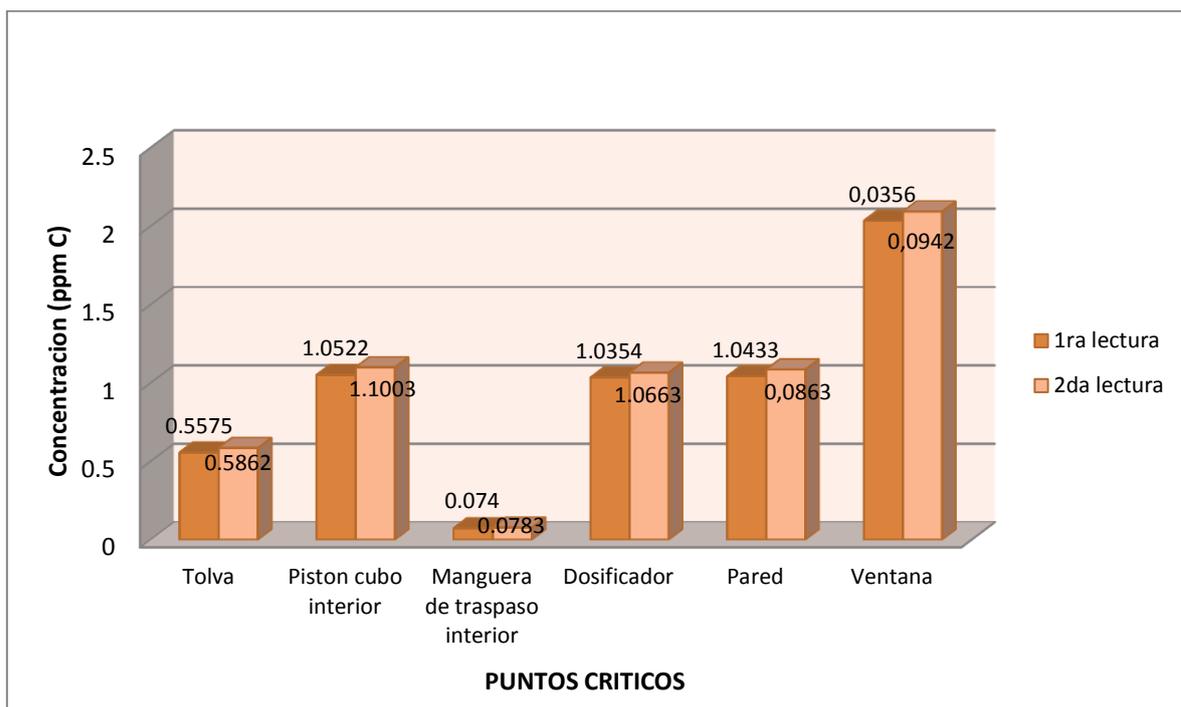


GRÁFICO No 6. COMPARACION ENTRE LAS CONCENTRACIONES EXPRESADO EN ppm Carbono OBTENIDOS DE LOS PUNTOS CRITICOS DE LA ENVASADORA DE CREMAS COMADIS, TERCER MUESTRA, DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD, EMPRESA FARMACEUTICA GINSBERGS.A., QUITO, 2011.

En el grafico N°6 se resumen las lecturas del tercer muestreo, por cada muestra se obtuvo dos lecturas de las concentraciones de ppm Carbono las cuales varían entre sí, consecuentemente, las trazas de cualquier residuo que contenga Carbono luego de realizada la limpieza es mínima pero existente como se muestra en el gráfico, dichos valores están dentro de los límites aceptables.

CUADRO No. 4. RESUMEN DE DATOS TOMADOS DE LA ENVASADORA DE CREMAS COMADIS DE LOS SEIS PUNTOS CRITICOS DESPUES DE LA PRODUCCION, DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD, EMPRESA FARMACEUTICA GINSBERG S.A. QUITO, 2011

MUESTRAS				
	1	2	3	TOTAL
N	12	12	12	36
ΣX	11.5375	14.982	6.8097	33.3292
Media	0.9615	1.2485	0.5675	0.9252
Varianza	0.339	0.6836	0.2213	0.4711

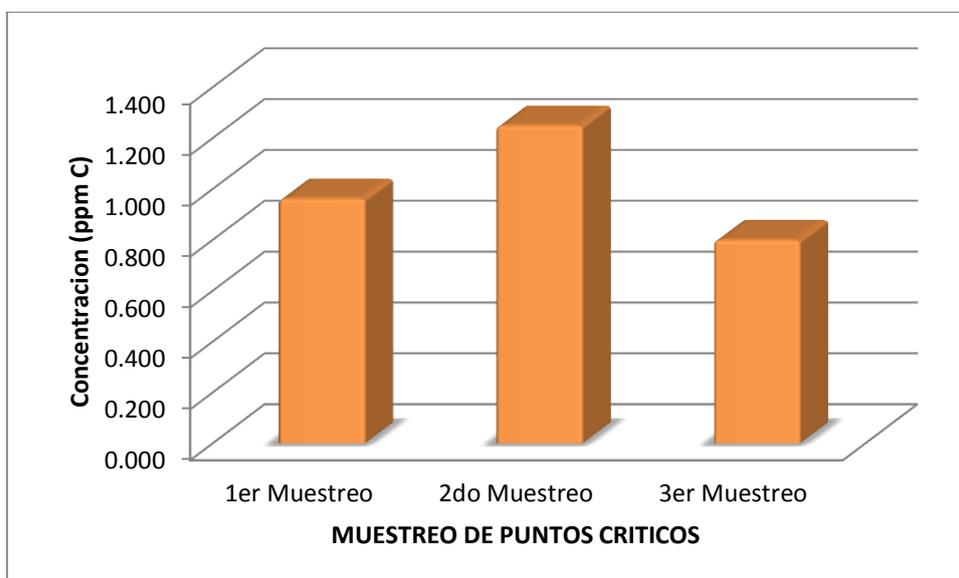


GRÁFICO No 7. COMPARACION ENTRE LAS CONCENTRACIONES PROMEDIO (ppm C) OBTENIDOS DE LOS SEIS PUNTOS CRITICOS DE LA ENVASADORA DE CREMAS COMADIS, DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD, EMPRESA FARMACEUTICA GINSBERGS.A., QUITO, 2011.

Como se puede observar en el CUADRO N°4, y GRAFICO N°7, las concentraciones establecidas se encuentran dentro del criterio varían de muestra a muestra debido a distintos parámetros que influyen en el proceso de limpieza del equipo; al ser una limpieza manual esta no es tan reproducible como una limpieza automática ya que los factores de limpieza no son constantes, puede variar el operario, el tiempo, la temperatura, y demás condiciones que hacen que los resultados varíen de muestra a muestra.

CUADRO No. 5. RESULTADOS DE ANALISIS DE VARIANZA DE UN FACTOR

ANALISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de Cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor critico para F
Entre Grupos	2.8056	2	1.4028	3.3830	0.0461	3.284
Dentro de los Grupos	13.6839	33	0.4147			
Total	16.4895	35				

En el análisis de varianzas nos da el valor estadístico F calculado de 3.3830 con $\alpha=0,05$ con dos grados de libertad entre grupos y 33 grados de libertad dentro de los grupos, es muy superior al valor critico de 3.284 por lo tanto se concluye que entre los tres muestreos hay diferencia en la cantidad de residuos aunque la diferencia no es tan significativa.

CUADRO No. 6. RESULTADO ESTADISTICO PARA GRUPOS HOMOGENEOS APLICANDO TUKEY

GRUPOS			
	N	Media	Grupo Homogéneos
MUESTRA 3	12	0.5675	X
MUESTRA 1	12	0.9615	XX
MUESTRA 2	12	1.2485	X

La prueba de Tukey HSD se aplicará al conjunto de las parejas de diferencias posible. El riesgo de 5% que hemos elegido es utilizado para determinar el valor crítico. Utilizando el resultado de las pruebas.

Aplicando la prueba de Tukey vemos que entre los datos de la M1 vs M2 y M1 vs M3 existe una homogeneidad no significativa, y se observa que el que tiene menor cantidad de residuos al realizar el muestreo es de la muestra 3.

CAPITULO IV

4. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

4.1. CONCLUSIONES

- 4.1.1. Durante el tiempo que duro la investigación de este proyecto se buscó estandarizar o validar el método de limpieza que la empresa Ginsberg S.A. emplea tanto en la Envasadora de cremas Comadis como en los demás equipos usados en la producción farmacéutica, de esta forma comprobar la efectividad de la limpieza ante la ausencia o presencia de residuos por cada cambio de lote producido; es así que al finalizar la investigación de los puntos críticos de la envasadora de cremas Comadis se obtuvieron resultados por debajo de los límites establecidos por la empresa demostrándose así la eficacia de la limpieza
- 4.1.2. Se ejecutó el análisis sobre la envasadora de cremas posterior a la manufactura de un lote cualquiera, a fin de obtener los datos necesarios para la validación del método de limpieza se emplearon como técnicas de muestreo el control visual y el swabbing , para el análisis de las muestras se utilizó como método la determinación del Carbono Orgánico Total (TOC), ya que el TOC como método no específico nos ofrece la capacidad para detectar casi cualquier compuesto residual, posee alta sensibilidad, alta recuperación de las muestras, la facilidad de uso, interferencias mínimas y la rentabilidad, todas las muestras que forman parte de la investigación fueron leídas por éste equipo y fueron realizadas por triplicado para asegurar la eficiencia del método y verificar la confianza en el equipo, se puede concluir diciendo que estos análisis cumplen con las especificaciones establecidas y por lo tanto el método TOC para evaluar la limpieza es válido y fiable para la determinación cuantitativa de trazas de contaminantes.

- 4.1.3. En base a los resultados obtenidos de los tres muestreos y resumidos en el Cuadro N°1, Cuadro N°2 y Cuadro N3 en donde se observan valores menores a 10 ppm de trazas de Carbono se demostró que los residuos de cualquier contaminante tras la limpieza siempre estarán por debajo de los límites especificados, sea cual sea el orden de fabricación de los productos, de igual manera se observa que la desviación estándar entre los datos obtenidos de los tres muestreos no es muy alta, se demuestra entonces que el Método de Limpieza y Desinfección que la empresa emplea es el adecuado para el área de producción; de esta manera la empresa se asegura la calidad e inocuidad de los productos que elabora; por lo que se concluye finalmente que el proceso de limpieza de la Envasadora de Cremas COMADIS de la planta de Ginsberg Ecuador se encuentra VALIDADO.
- 4.1.4. En base a los resultados obtenidos y resumidos en el Cuadro N°5 se observa que La F calculada 3,3830 es mayor a la F crítica 3,284 por lo que se concluye que existe una diferencia entre los datos lo que nos sirve como indicador de que a pesar que los valores de TOC están dentro del rango, el proceso de limpieza aun no es el adecuado.
- 4.1.5. Se elaboró los documentos que dejaron constancia de la investigación realizada y culminada con satisfacción como son el protocolo y el informe de validación correspondiente, documentos que servirá como base para posteriores validaciones de limpieza en los equipos de producción así como también asegurar la estandarización de los procedimientos de validación de limpieza que se efectúen en la empresa Ginsberg S.A, dichos documentos se establecieron que los resultados sean confiables, reproducibles, precisos y exactos dentro del rango considerado como norma en la empresa

4.2. RECOMENDACIONES

- 4.2.1 Para el Hisopado se recomienda utilizar hisopos especiales de poliéster que presente un bajo nivel de carbono orgánico total con el fin de analizar la presencia o no, de material adherido soluble e insoluble de droga residual.
- 4.2.2 Establecer para cada máquina los puntos críticos de limpieza, considerando la dificultad de acceso, la dificultad de limpieza, la complejidad de ensamblaje de los equipos, Se tomarán un mínimo de 6 muestras de cada equipo dependiendo del nivel de complejidad en la limpieza y los análisis se realizarán por duplicado
- 4.2.3 Para obtener resultados confiables en el momento del muestreo evitar tocar la cabeza del hisopo con las manos, para obtener una buena lectura de las muestras en el TOC y evitar valores negativos, los viables deben estar bien limpios sin rastro alguno de Carbono Orgánico Total
- 4.2.4 La capacitación al personal de producción es un punto importante para que la validación sea un éxito, se debe generar en los operadores conciencia de la importancia de una buena limpieza de los equipos, para evitar de esta manera la contaminación cruzada entre los diferentes productos fabricados y el detergente, y cumplir de esta manera con las buenas practicas de manufactura.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- AGALLOCO, J.,** Points to Consider” in the Validation of Equipment Cleaning Procedures., 3a ed., Boston., Journal of Parenteral Science & Technology., 2001., Pp. 163-168.
- 2.- ALVEY, PA., CARRIE, RT.,** Not seeing is believing-A non-Traditional Approach for Cleaning Validation., 2a. ed., New York., J Valid Technol., 2000., Pp. 189-193.
- 3.- CHEMTAB, C.,** Principes généraux de la validation des procedés de Validation., 3a ed., Paris., STP Pharma Pratiques., 1995., Pp. 222-228.
- 4.- EDWARDS, C.,** Validation of solid dosage forms., 6a ed., New York., Drug Development and Industrial Pharmacy., 1989., Pp. 1119- 1133.
- 5.- FORAYTH, RJ., HAYNES, DV.,** Cleaning Validations in a Pharmaceutical Research Facility., 1a ed., New York., Pharm Technol., 1998., Pp. 104-112.
- 6.- FOURMAN, GL., MULLEN, MV.,** Determining Cleaning Validation Acceptance Limits for Pharmaceutical Manufacturing Operations., 3a ed., Nuevo Mexico., Pharmaceutical Technology., 1993., Pp. 1-4.
- 7.- GERHARD, W.,** Limpieza y Desinfección en la industria alimentaria., Zaragoza., Editorial Acribia S.A., 2000., Pp. 4.

- 8.- HALL, AW.,** Cleaning for Bulk Pharmaceutical Chemicals (BPCs) in Validation of Bulk pharmaceutical Chemicals., 1a ed., New York., Interpharm Press., 1997., Pp. 335-370.
- 9.- KIRSCH, RB.,** Validation of Analytical Methods used in Pharmaceutical Cleaning Assessment and Validation., 1a ed., New York., Pharma Technol., 1998., Pp. 41-46.
- 10.- LeBLANC, D.A.,** Establishing Scientifically Justified Acceptance Criteria for Cleaning Validation of Finished Drug Products., 2a ed., Canada., Pharmaceutical Technology., 1998., Pp. 136-148.
- 11.- LeBLANC, DA.,** Setting Acceptance Criteria, in Validated Cleaning Technologies for Pharmaceutical Manufacturing., 3a ed., Canada., Interpharm Press., 2000., Pp. 135-150.
- 12.- MacDONELL, G., RUSSELL, DA.,** Antisépticos y Desinfectantes: Actividad, Acción y Resistencia., 1a ed., Missouri., Clinical Microbiology Reviews., 1999., Pp 147-179.
- 13.- RUDOLPH, JS.,** Validation of solid dosage forms Pharmaceutical process validation., 2a ed., New York., Marcel Dekker., 1993., Pp. 167-190.
- 14.- ALBA, N., TORRES, F.,** Evaluación de los desinfectantes utilizados en el Proceso de limpieza y desinfección del área de fitoterapeúticos en laboratorios PRONABELL Ltda., Tesis Microbiología industrial., Bogotá., Facultad de Ciencias Carrera de Microbiología Industrial Pontificia Universidad

Javeriana., 2008., Pp. 17-31

- 15.- BAILLY, M.,** Strategie de validation nettoyage en industrie Chimique et pharmaceutique., Tesis Doctoral en Farmacia., Facultad de Farmacia de la Universidad Clau De Bernard – lyon., 2004., Pp. 58-69; 84-104
- 16.- DELGADO, E., DIAZ, P.,** Elaboración y documentación del programa de Limpieza y desinfección de los laboratorios del departamento de microbiología de la Pontificia Universidad Javeriana., Bogotá., Tesis Microbiología industrial., Facultad de Ciencias Carrera de Microbiología Industrial Pontificia Universidad Javeriana., 2006., Pp. 24-49
- 17.- FORERO, R., PIEDRAHITA, D.,** Análisis y evaluación de los procesos de Limpieza manual de equipos de manufactura en una industria nutracéutica., Tesis Microbiología industrial., Florida-Estados Unidos de América., Facultad de ciencias Carrera de Microbiologia Industrial Pontificia Universidad Javeriana., 2008., Pp. 16-34, 38-42

BIBLIOGRAFIA DE INTERNET

18.- ALCONOX DISINFECTANT.

<http://www.2spi.com/catalog/supp/alconox-powder.shtml>

2008/06/16

19.- ANALYZING CLEANING VALIDATION SAMPLES

http://grupos.emagister.com/documento/analyzing_cleaning_validation_samples_what_method_/24170-508801

2010/07/07

20.- CLEANING VALIDATION IN ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENT MANUFACTURING PLANTS

<http://apic.cefic.org/pub/4CleaningVal9909.pdf>

1999/09/11

21.- CLEANING VALIDATION GUIDELINES

<http://grupos.emagister.com/ficheros/vcruzada?fdwn=1&idGrupo=24170&idFichero=483924>

2000/05/01

22.- CLEANING VALIDATION

http://grupos.emagister.com/documento/cleaning_validation_michael_mullen_and_gary_foreman/24170-503591

2010/07/01

23.- CONDUCTIVITY MEASUREMENT: CRITICAL FOR CLEANING-IN- PLACE

http://www.emersonprocess.com/raihome/documents/Liq_Article_611911_200710.pdf

2008/06/04

24.- GUIA DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA LA INDUSTRIA DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS.

http://www.ispch.cl/sites/default/files/u24/Guia_Validacion_GMP.pdf

2010/07/01

25.- GUIDE TO INSPECTIONS VALIDATION OF CLEANING PROCESSES (FDA).

http://www.complianceassociates.ca/pdf/Guide_Cleaning_Validation.pdf

2008/06/06.

26.- GUIAS RELACIONADAS A LA GARANTÍA DE CALIDAD.

<http://es.scribd.com/doc/60238502/24350392-Validacion-de-Limpieza-Portugues-Espanol-1>

2006/10/31

27.- ESTABLECIMIENTO DEL LÍMITE ACEPTABLE PARA EL RESIDUO DE LIMPIEZA EN LOS EQUIPOS DE PRODUCCIÓN DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA.

http://www.scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003475152005000300010&nrm=iso&lng=en20051201

2005/12/01

28.- EQUIPMENT CLEANING VALIDATION WITHIN A MULTI- PRODUCT MANUFACTURING FACILITY.

<http://www.biopharminternational.com/biopharm/article/articleDetail.jsp?id=304820>

2006/02/01

29.- FOOD EQUIPMENT CLEANING AND SANITIZING.

www.azdhs.gov/phs/oeh/fses/food_eq_cl_san.html

2008/06/03.

30.- RINSE SAMPLING FOR CLEANING VALIDATION STUDIES.

http://grupos.emagister.com/documento/rinse_sampling_for_cleaning_validation_studies/24170-508727

20100707

31.- SANITIZACION

<http://sanitizacionenplantas.blogspot.com/>

2008/11/20

32.- SETTING LIMITS BASED ON PROCESS CAPABILITY.

<http://www.cleaningvalidation.com/cleaningMemos/June%202005>.

2005/06/11

33.- TELEDYNE TEKMAR. TOC Teklink& Fusion User Manual.

www.teledynetekmar.com

20091001

34.- VALIDACIÓN DE LA LIMPIEZA

<http://www.amro.who.int/Spanish/AD/THS/EV/bpm-Validacion02.ppt>

2002/04/05.

35.- VALIDACIÓN DE LA LIMPIEZA DE UN REACTOR

<http://blogsdm.files.wordpress.com/2009/10/ejvalidreactor.pdf>

2003/06/18

**36.- VALIDATING CLEANING PROCESSES: IMPLEMENTING
TOTAL ORGANIC CARBON ANALYSIS**

[http://www.globallab.com.br/download/artigos/toc/validation
_implementing_toc_analysis1.pdf](http://www.globallab.com.br/download/artigos/toc/validation_implementing_toc_analysis1.pdf)

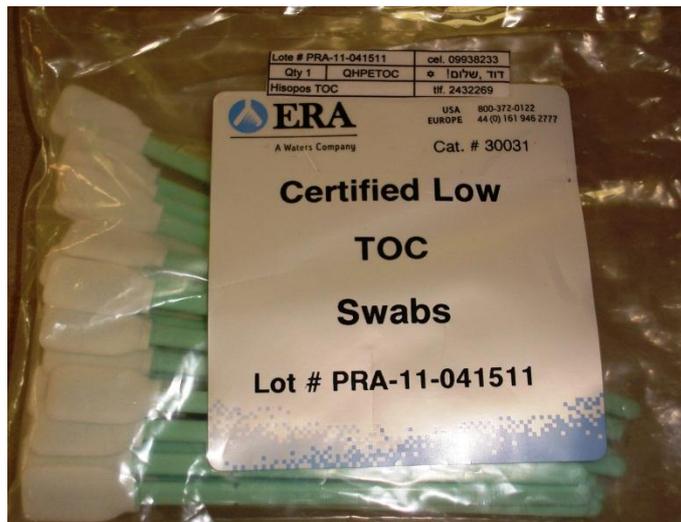
2010/06/22

ANEXOS

ANEXO Nº 1 EQUIPO TOC FUSION



ANEXO Nº 2 HISOPOS PARA EL MUESTREO



ANEXO Nº 3 INSPECCION VISUAL DEL EQUIPO



ANEXO Nº 4 PASO PREVIO AL HISOPADO



ANEXO Nº 5 HISOPADO



ANEXO Nº 6 TOMA DE LA MUESTRA POR HISOPADO



ANEXO Nº 7 HOJA DE TRABAJO DE VALIDACION DE LIMPIEZA Y ANALISIS MICROBIOLÓGICO



REGISTRO 9.POE Nº: AC-05-004.5

HOJA DE TRABAJO DE VALIDACIÓN DE LIMPIEZA Y ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO

EQUIPO: Envasadora de cremas COMADIS
ANÁLISIS DE: Validación de limpieza por TOC / Análisis microbiológico (2do MUESTREO)
ANALISTA: Viviana Castellanos / Pedro Tones FECHA DE ANÁLISIS: 2011/11/14
MÉTODO DE DETERMINACIÓN: TOC

CONDICIONES DE TRABAJO:

DETERMINACIÓN DE LIMPIEZA (MÉTODO VISUAL):

CUMPLE con Análisis Visual
CUMPLE con Análisis Organoléptico

DETERMINACIONES QUÍMICAS Y MICROBIOLÓGICAS:

PUNTOS DE MUESTREO	ANÁLISIS QUÍMICO	ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO	
	RESULTADOS DE ANÁLISIS POR TOC (ppmC)	AEROBIOS TOTALES ufc/100cm ²	HONGOS Y LEVADURAS ufc/100cm ²
1. M1: TOLVA	0,455	<10	<10
2. M2: PISTÓN codo Interior	0,341	<10	<10
3. M3: MANOQUERA DE TRASPASO INTERIOR	0,555	<10	<10
4. M4: DOSIFICADOR	1,081	<10	<10
5. M5: PARED	1,876	<10	<10
6. M6: VENTANA	2,684	<10	<10
7.			
8.			
9.			
10.			
11.			
12.			
13.			
14.			
15.			
16.			
17.			
18.			
19.			
20.			

OBSERVACIONES:

REVISADO POR: [Signature]

ANEXO Nº 8 REPORTE DE ANALISIS POR TOC FUSION 14 DE NOVIEMBRE DEL 2011

Fusion Report: 20100614 Análisis de agua – lunes, 14 de noviembre 08:52

Página 1 de 4

Fusion Report - 20100614 Análisis de agua lunes, 14 de Noviembre de 2011 08:52	(View - Repts, Unused Repts, Meta-Data, Signature, History) Printed on 2012/03/19 16:51 - Lunes
---	--

Report Summary Information

Company Location:	GINSBERG	Engine Version:	1.1.0.192
Schedule Name:	20100614 Analisis de agua	Firmware Version:	1.2.0696
Instrument Name:	TOC FUSION	Connection:	RS232 COM1
Report Version:	1 of 1		
Report Creation by Operators (schedule version):	Pedro Torres (Pedro) (v39) /Viviana Castellanos (v42)		
Comment:			

Report Results

Sample Type: Clean							From Schedule Version 39
Pos	Analysis Type	Sample ID				Start Time	
+	(clean)	Clean				2011/11/21 08:52	
Rep #	Base Analysis Type	Adjusted (Abs)	NDIR (Abs)	Baseline (Abs)	Pressure (psig)	Run Time	
1	C Clean	4.06	9.71	2.65	49.70	05:19	
2	TC Clean	18.88	20.59	1.71	50.73	04:00	
3	TC Clean	2.44	3.56	2.12	50.24	03:50	
4	TC Clean	1.09	2.07	1.98	51.26	03:52	

Sample Type: Blank (Creating v101)							From Schedule Version 39
Pos	Analysis Type	Sample ID				Start Time	
+	(blank)	Reagent/Acid Blank				2011/11/14 09:35	
Rep #	Base Analysis Type	Adjusted (Abs)	NDIR (Abs)	Baseline (Abs)	Pressure (psig)	Run Time	
1	IC Clean	0.34	2.92	2.28	50.30	05:11	
2	TC Clean	14.18	16.14	2.26	50.37	03:58	
3	TC Clean	3.45	5.10	2.05	51.34	03:49	
4	TC Clean	1.67	3.55	2.07	50.63	03:47	
5	Reagent Blank	9.90	11.97	2.17	51.12	04:59	
6	Acid Blank	2.51	4.16	1.96	49.63	05:22	

Pos	Analysis Type	Sample ID	Result (ppmC)	Std. Dev. (ppmC)	RSD	Start Time		
+	11	TOC	AGUA AREA LAVADO	0.0432 ppm	0.0077 ppm	20.1100%	2011/11/14 12:52	
Rep #	Base Analysis Type	ppm	µg	Adjusted (Abs)	NDIR (Abs)	Baseline (Abs)	Pressure (psig)	Run Time
1	TOC	0.0437	0.4229	3.18	7.67	2.49	50.30	06:10
2	TOC	0.0448	0.4521	4.54	6.84	2.30	50.23	06:10
Dilution		Blank Contribution		Method		Calibration		
1:1		2.6133 (v101)		TOC Pharmaceutical Water (v4)		Curva de trabajo (v1)		

ANEXO Nº 9 REPORTE DE ANALISIS POR TOC FUSION 14 DE NOVIEMBRE DEL 2011

Fusion Report: 20100614 Análisis de agua – Lunes, 21 de noviembre 09:52

Página 2 de 4

Pos	Analysis Type	Sample ID	Result (ppmC)	Std. Dev. (ppmC)	RSD	Start Time
* 12	TOC	AGUA COMPACTADORA	0.0385 ppm	0.0037 ppm	9.5500%	2011/11/21 14:08

Rep #	Base Analysis Type	ppm	µg	Adjusted (Abs)	NDIR (Abs)	Baseline (Abs)	Pressure (psig)	Run Time
1	TOC	0.0411	0.3701	5.03	7.22	2.19	51.21	06:10
2	TOC	0.0359	0.3232	4.72	7.01	2.29	51.20	06:11

Dilution	Blank Contribution	Method	Calibration
1:1	2.6133 (v101)	TOC Pharmaceutical Water (v4)	Curva de trabajo (v1)

Sample Type: Clean From Schedule Version 40

Pos	Analysis Type	Sample ID	Start Time
* (clean)		Clean	2011/11/21 14:24

Rep #	Base Analysis Type	Adjusted (Abs)	NDIR (Abs)	Baseline (Abs)	Pressure (psig)	Run Time
1	IC Clean	9.23	13.03	3.80	50.02	05:17
2	TC Clean	23.99	26.40	2.41	50.71	03:54
3	TC Clean	2.38	4.50	2.13	50.73	03:40
4	TC Clean	1.02	3.20	2.18	51.45	03:42

Sample Type: Sample From Schedule Version 41

Pos	Analysis Type	Sample ID	Result (ppmC)	Std. Dev. (ppmC)	RSD	Start Time
* 40	TOC	agua lavado	0.4752 ppm	0.0175 ppm	7.1400%	2011/11/21 15:07

Rep #	Base Analysis Type	ppm	µg	Adjusted (Abs)	NDIR (Abs)	Baseline (Abs)	Pressure (psig)	Run Time
1	TOC	0.4578	2.3198	17.77	20.00	2.23	50.31	06:09
2	TOC	0.4330	2.0968	16.31	18.52	2.21	50.27	06:09

Dilution	Blank Contribution	Method	Calibration
1:1	2.6133 (v101)	TOC Pharmaceutical Water (v4)	Curva de trabajo (v1)

Pos	Analysis Type	Sample ID	Result (ppmC)	Std. Dev. (ppmC)	RSD	Start Time
* 41	TOC	agua lavado + hisopo	1.0128 ppm	0.0267 ppm	7.0800%	2011/11/21 15:23

Rep #	Base Analysis Type	ppm	µg	Adjusted (Abs)	NDIR (Abs)	Baseline (Abs)	Pressure (psig)	Run Time
1	TOC	1.0155	3.5595	25.87	28.36	2.49	51.41	06:12
2	TOC	1.0178	3.2202	23.65	26.10	2.45	51.29	06:09

Dilution	Blank Contribution	Method	Calibration
1:1	2.6133 (v101)	TOC Pharmaceutical Water (v4)	Curva de trabajo (v1)

Pos	Analysis Type	Sample ID	Result (ppmC)	Std. Dev. (ppmC)	RSD	Start Time
* 42	TOC	M1 COMADIS V3 TOLVA	0.5720 ppm	0.0203 ppm	3.5500%	2011/11/21 15:40

Rep #	Base Analysis Type	ppm	µg	Adjusted (Abs)	NDIR (Abs)	Baseline (Abs)	Pressure (psig)	Run Time
1	TOC	0.5575	3.9076	28.14	30.54	2.40	50.91	06:12
2	TOC	0.5862	4.7059	33.36	35.68	2.32	51.01	06:09

ANEXO Nº 10 REPORTE DE ANALISIS POR TOC FUSION 14 DE NOVIEMBRE DEL 2011

Fusion Report: 20100614 Análisis de agua – lunes, 21 de noviembre 09:52									
Página 3 de 4									
<u>Dilution</u>		<u>Blank Contribution</u>		<u>Method</u>		<u>Calibration</u>			
1:1		2.6133 (v101)		TOC Pharmaceutical Water (v4)		Curva de trabajo (v1)			
Pos	Analysis Type	Sample ID	Result (ppmC)	Std. Dev. (ppmC)	RSD	Start Time			
* 43	TOC	M2 COMADIS V3 PISTON	1.0760 ppm	0.0340 ppm	3.1600%	2011/11/21 15:56			
Rep #	Base Analysis Type	ppm	µg	Adjusted (Abs)	NDIR (Abs)	Baseline (Abs)	Pressure (psig)	Run Time	
1	TOC	1.0522	3.2300	23.72	26.21	2.50	51.21	06:10	
2	TOC	1.1003	4.2932	30.66	33.03	2.37	51.27	06:12	
<u>Dilution</u>		<u>Blank Contribution</u>		<u>Method</u>		<u>Calibration</u>			
1:1		2.6133 (v101)		TOC Pharmaceutical Water (v4)		Curva de trabajo (v1)			
Pos	Analysis Type	Sample ID	Result (ppmC)	Std. Dev. (ppmC)	RSD	Start Time			
* 44	TOC	M3 COMADIS V3 MANGUERA	0.0760 ppm	0.00300 ppm	3.9000%	2011/11/21 16:12			
Rep #	Base Analysis Type	ppm	µg	Adjusted (Abs)	NDIR (Abs)	Baseline (Abs)	Pressure (psig)	Run Time	
1	TOC	0.0741	2.2574	17.36	19.59	2.23	51.41	06:10	
2	TOC	0.0783	2.6597	19.99	22.73	2.74	51.20	06:13	
<u>Dilution</u>		<u>Blank Contribution</u>		<u>Method</u>		<u>Calibration</u>			
1:1		2.6133 (v101)		TOC Pharmaceutical Water (v4)		Curva de trabajo (v1)			
Pos	Analysis Type	Sample ID	Result (ppmC)	Std. Dev. (ppmC)	RSD	Start Time			
* 45	TOC	M4 COMADIS V3 DOSIFICADOR	1.0510 ppm	0.0218 ppm	2.0800%	2011/11/21 16:29			
Rep #	Base Analysis Type	ppm	µg	Adjusted (Abs)	NDIR (Abs)	Baseline (Abs)	Pressure (psig)	Run Time	
1	TOC	1.0354	1.9085	15.08	17.30	2.22	51.24	06:14	
2	TOC	1.0663	2.0974	16.32	18.45	2.13	51.05	06:11	
<u>Dilution</u>		<u>Blank Contribution</u>		<u>Method</u>		<u>Calibration</u>			
1:1		2.6133 (v101)		TOC Pharmaceutical Water (v4)		Curva de trabajo (v1)			
Pos	Analysis Type	Sample ID	Result (ppmC)	Std. Dev. (ppmC)	RSD	Start Time			
* 46	TOC	M5 COMADIS V3 PARED	0.5650 ppm	0.6767 ppm	1.2000%	2011/11/21 16:45			
Rep #	Base Analysis Type	ppm	µg	Adjusted (Abs)	NDIR (Abs)	Baseline (Abs)	Pressure (psig)	Run Time	
1	TOC	1.0433	3.0596	22.60	24.72	2.11	51.20	06:10	
2	TOC	0.0863	4.1674	29.84	32.18	2.34	51.28	06:15	
<u>Dilution</u>		<u>Blank Contribution</u>		<u>Method</u>		<u>Calibration</u>			
1:1		2.6133 (v101)		TOC Pharmaceutical Water (v4)		Curva de trabajo (v1)			

ANEXO Nº 11 REPORTE DE ANALISIS POR TOC FUSION 14 DE NOVIEMBRE DEL 2011

Fusion Report: 20100614 Análisis de agua – lunes, 21 de noviembre 09:52

Página 4 de 4

Pos	Analysis Type	Sample ID	Result (ppmC)	Std. Dev. (ppmC)	RSD	Start Time
* 47	TOC	M6 COMADIS V3 VENTANA	0.0650 ppm	0.0414 ppm	0.6400%	2011/11/21 17:01

Rep #	Base Analysis Type	ppm	µg	Adjusted (Abs)	NDIR (Abs)	Baseline (Abs)	Pressure (psig)	Run Time
1	TOC	0.0356	3.1974	23.50	25.95	2.45	51.19	06:15
2	TOC	0.0942	4.1479	29.71	32.26	2.55	51.20	06:11

Dilution	Blank Contribution	Method	Calibration
1:1	2.6133 (v101)	TOC Pharmaceutical Water (v4)	Curva de trabajo (v1)

Sample Type: Clean From Schedule Version 42

Pos	Analysis Type	Sample ID	Start Time
* (clean)		Clean	2011/11/21 17:18

Rep #	Base Analysis Type	Adjusted (Abs)	NDIR (Abs)	Baseline (Abs)	Pressure (psig)	Run Time
1	IC Clean	10.22	14.08	3.87	50.14	05:18
2	TC Clean	31.02	33.11	2.09	51.33	03:58
3	TC Clean	6.27	8.49	2.22	50.42	03:40
4	TC Clean	3.29	5.67	2.38	50.27	03:41

Acceptance / Approval

Electronic Signatures

Report Version	User Name	Acceptance	Reason	Date

Report History

Report History

Report Version	User Name	System Reason	User Reason	Date
1	Pedro Torres (Pedro)/Viviana Castellanos	Schedule completed	Schedule completed	2011/11/21 17:40