



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

**“VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE LIMPIEZA DE LA ENVASADORA DE  
POLVOS MATEER BURT PARA FABRICACIÓN DE AMOXICILINA  
BETAPHARMA S.A.”**

**TESIS DE GRADO**  
**PREVIA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE**  
**BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO**

**PRESENTADO POR**  
**MÓNICA ALEXANDRA MERINO CHÁVEZ**

**RIOBAMBA – ECUADOR**  
**2010**

**DEDICATORIA**

*A mi mami por su apoyo incondicional,  
A mis hermanos por ser guías en mi estudio  
A mis pocos y cada vez más escasos pero  
verdaderos amigos, por su confianza brindada*

### **AGRADECIMIENTO**

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

*A la Industria Farmacéutica BETAPHARMA S.A. por el apoyo brindado en la realización del trabajo investigativo y de manera especial al Ing. Roberto Aldana Gerente General.*

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

*A la Dra. Olga Lucero y BQF Diego Vinuesa miembros del Tribunal de Tesis por el gran aporte brindado en la elaboración del trabajo.*

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

# ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

## FACULTAD DE CIENCIAS

### ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

El Tribunal de Tesis certifica que: El trabajo de investigación: “**VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE LIMPIEZA DE LA ENVASADORA DE POLVOS MATEER BURT PARA FABRICACIÓN DE AMOXICILINA BETAPHARMA S.A.**”, de responsabilidad de la señorita egresada Mónica Alexandra Merino Chávez, ha sido prolijamente revisado por los Miembros del Tribunal de Tesis, quedando autorizada su presentación.

FIRMA

FECHA

Dra. Yolanda Diaz  
**DECANA DE LA FACULTAD  
DE CIENCIAS**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Dr. Carlos Pilamunga  
**DIRECTOR DE TESIS**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

BQF. Diego Vinueza  
**MIEMBRO DE TRIBUNAL**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Tglo. Carlos Rodríguez  
**DIRECTOR DEL CENTRO  
DE DOCUMENTACIÓN**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**NOTA DE TESIS ESCRITA**

\_\_\_\_\_



Yo, Mónica Alexandra Merino Chávez 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 BETAPHARMA S.A.

---

**MÓNICA ALEXANDRA MERINO CHÁVEZ**

## INDICE DE ABREVIATURAS

A.P	Atención Primaria
AEEM	Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos
A <sub>L</sub>	Área Lateral
ARL	Nivel Aceptable de Residuos
ARL	Nivel aceptable de residuos
a	Pendiente
b	Intercepto
b.	base
BPM	Buenas Prácticas de Manufactura
ca.c	Cáncer colorrectal
ca.e	Cáncer de endometrio
ca.m	Cáncer de mama
Cant. Rec	Cantidad Recuperada
CMC	Carboximetilcelulosa
Cs	Concentración
d	Día
DL <sub>50</sub> .	Dosis letal media
e.c	Erupciones cutáneas
e.p	Embolia pulmonar
EDTA	etilendiaminotetraacetico
f	Factor de Recuperación
f.e	Fase estacionaria
f.m	Fase móvil
FDA	Food and Drug Administration
g	Altura de los radios
GMP	Good Manufacturing Practices
h	Altura
h.	Horas
HMC	Hidroximetilcelulosa
HPLC	Cromatografía líquida de alta eficiencia; <i>High pressure liquid chromatography</i>
I.F	Industria Farmacéutica
I.T	Indicaciones Terapéuticas
IT	Instructivo de Trabajo
I+D	Investigación y desarrollo
M	Molar
m <sup>2</sup>	Metro cuadrado
mg/25cm <sup>2</sup>	Miligramo por cada 25 centímetros cuadrados
mg/kg/d	Miligramo por cada kilogramo por día
mg/ml	Miligramo por cada mililitro
mg Contam	Miligramos de Contaminación
min.	Minutos
mL	Mililitros
ml/min	Mililitro por cada minuto

mm	Milímetro
mo	Microorganismo
mV	Milivoltios
NCF	Normas de Correcta Fabricación
nm	Nanómetros
Ø	Diámetro
OMS	Organización Mundial de la Salud
p.a	Principio activo
p.m	Puntos muertos
Pa	Pascal
PE	Polietileno
pH	Potencial Hidrógeno
PP	Polipropileno
ppm	Partes por millón
pps	Polvo para suspensión
PVC	Policloruro de Vinilo
R	Radio del cono de la parte Inferior
R.	Limite Recomendado
r	Radio del cono de la parte Superior
R.S	Redes de Servicio
RSD	Desviación estándar relativa
S.A.	Sociedad Anónima
SD	Desviación estándar
SGOT	Transaminasa glutamicooxalacética
sm	Sintomatología menopáusica
SOP's	Standard Operations Procedures
ss	Sistemas sanitarios
SSA	Área de la superficie problema del equipo
Sln Est	Solución Estándar
Stn	Estándar
T.h	Técnica de hisopado
t.r	Tiempo de retención
THS	Tratamientos hormonales sustitutivos
ug/100cm <sup>2</sup> .	Microgramos por cada 100 centímetros cuadrados
UPLC	Ultra Performance Liquid Chromatography
USP	United States Pharmacopeia
v/cf	Volumen/Caudal del flujo
V/V	Volumen/volumen
VO	Vía oral
w/w	peso/peso
π	pi
X <sub>m</sub>	Media

## INDICE GENERAL

ÍNDICE DE ABREVIATURAS  
ÍNDICE DE CUADROS  
ÍNDICE DE TABLAS  
ÍNDICE DE GRÁFICOS  
ÍNDICE DE FIGURAS  
ÍNDICE DE ANEXOS  
INTRODUCCIÓN

<b>1.</b>	<b>PARTE TEÓRICA</b>	<b>24</b>
1.1.	Industria Farmacéutica	24
1.1.1.	Críticas a la Industria Farmacéutica	27
1.2.	Validación	28
1.2.1.	Definición	28
1.2.1.1.	Definición General	28
1.2.1.2.	Definición Analítica	28
1.2.2.	Enfoque de la validación	29
1.2.3.	Métodos de muestreo	29
1.2.4.	Variables en el proceso de limpieza	29
1.2.5.	Métodos analíticos de prueba	30
1.2.6.	Revisión de la validación de limpieza	30
1.3.	Amoxicilina	31
1.3.1.	Forma farmacéutica y formulación de la Amoxicilina	31
1.3.2.	Indicaciones Terapéuticas	32
1.3.3.	Contraindicaciones	32
1.3.3.1.	Precauciones Generales	33
1.3.3.2.	Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia	33
1.3.3.3.	Reacciones secundarias y adversas	33
1.3.3.4.	Interacciones medicamentosas y de otro género	35
1.3.3.5.	Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad	35
1.3.3.6	Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental	36

1.3.3.7	Recomendaciones sobre almacenamiento	36
1.3.	Mateer Burt	37
1.4.1.	Requerimientos	37
1.4.1.1	Pasos previos	37
1.4.1.2.	Pasos intermedios durante el proceso	38
1.4.2.	Limpieza de área	38
1.4.3.	Limpieza de maquina	39
1.5.	Limpieza de los equipos: factores que influyen en la elección de los sistemas de limpieza	41
1.5.1.	Importancia de la limpieza para un buen cumplimiento de las BPM	41
1.5.1.1.	Objetivos de la limpieza	41
1.5.2.	Factores relacionados con la higiene personal, limpieza de locales y formación del personal	41
1.5.2.1.	Higiene Personal	42
1.5.2.2.	Limpieza de locales, condiciones ambientales	42
1.5.2.3.	Formación del personal	42
1.5.3.	Factores relacionados con el equipo a limpiar	42
1.5.3.1.	Cualificación del equipo a limpiar	42
1.5.3.1.1.	Cualificación de diseño	43
1.5.4.	Tipo de equipo a limpiar	43
1.5.4.1.	Clasificación de los equipos basada en su complejidad	43
1.5.4.2.	Clasificación de los equipos según el tipo de fabricación	44
1.5.4.2.1.	No Estéril	44
1.5.4.2.1.1.	Formas solidas	44
1.5.4.2.1.2.	Formas Liquidas	44
1.5.4.2.1.3.	Formas Semisólidas	44
1.5.4.2.2.	Estéril	44
1.5.5.	Material de construcción del equipo	45
1.5.6.	Factores relacionados con los diferentes procesos de fabricación y con los productos elaborados en los equipos	46
1.5.6.1.	Procesos asépticos y no asépticos	46

1.5.6.2.	Instalaciones especializadas o polivalentes	46
1.5.6.2.1.	Fabricaciones por lotes o por campañas	47
1.5.6.2.1.1.	Fabricación por lotes	47
1.5.6.2.1.2.	Fabricación por campañas	47
1.5.7.	Propiedades físicas, físico-químicas y biológicas de los productos a limpiar	47
1.5.7.1.	Actividad y toxicidad	48
1.5.8.	Factores relacionados con los agentes de limpieza y forma de utilización de los mismos	49
1.5.8.1.	Diferentes tipos de agua y vapor	49
1.5.8.2.	Detergentes	49
1.5.8.2.1.	Clasificación de los Tensioactivos	49
1.5.8.3.	Detergentes comerciales	50
1.5.8.3.1.	Clasificación de los detergentes comerciales	51
1.5.8.4.	Desinfectantes	51
1.5.8.5.	Disolventes	51
1.5.8.6.	Otros medios auxiliares	51
1.6.	Los SOPs de limpieza, descripción	52
1.6.1.	Protocolo	53
1.6.1.1.	Contenido de un protocolo de validación	54
1.6.2.	Reporte de validación	55
1.6.2.1.	Contenido de un reporte de validación	56
1.7.	Cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC)	57
1.7.1.	Tipos de cromatografía líquida	58
1.7.2.	Términos empleados en cromatografía	58
1.7.3.	Parámetros	60
1.7.3.1.	Diámetro interno	60
1.7.3.2.	Medida de las partículas	60
1.7.3.3.	Tamaño de poro	61
1.7.3.4.	Presión de la bomba	61
<b>2.</b>	<b>PARTE EXPERIMENTAL</b>	<b>63</b>
2.1.	Lugar de la investigación	63

2.2.	Materiales, equipos y reactivos	64
2.2.1.	Material de laboratorio y otros	64
2.2.2.	Equipos	64
2.2.3.	Materia prima y reactivos	65
2.3.	Fase de laboratorio	65
2.3.1.	Diseño experimental	65
2.3.2.	Unidad experimental	66
2.3.3.	Tipo de diseño experimental	66
2.3.4.	Protocolo experimental	66
2.3.4.1.	Técnicas a seguir para la validación de limpieza	66
2.3.4.1.1.	Titulo: Control organoléptico y visual del equipo	66
2.3.4.1.2.	Titulo: Elaboración el lote piloto de amoxicilina pps	68
2.3.4.1.3.	Titulo: Muestreo directo de la superficie o técnica del Swab	70
2.3.4.1.4.	Titulo: Análisis de residuos de detergente mediante Conductividad	73
2.3.4.1.5.	Titulo: Análisis químico de residuos de Amoxicilina	75
2.3.4.1.6.	Título: Factor de recuperación del principio activo ó porcentaje de recuperación del principio activo	79
3.	<b>RESULTADOS Y DISCUSIONES</b>	82
3.1.	Descripción de las muestras de validación de limpieza	82
4.	<b>CONCLUSIONES</b>	112
5.	<b>RECOMENDACIONES</b>	114
6.	<b>RESUMEN</b>	116
6.	<b>SUMARY</b>	117
7.	<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	118
7.1.	Bibliografía libros	118
7.2.	Bibliografía internet	120
8.	<b>ANEXOS</b>	124

## INDICE DE CUADROS

CUADRO No. 1	Datos tomados de la Primera Muestra “Antes” de la producción de amoxicilina PPS 250mg/5ml x 60 ml, en la Industria Farmacéutica Betapharma S.A. durante el periodo Mayo – Julio 2010.....	83
CUADRO No. 2	Datos tomados de la Primera Muestra “Después” de la producción de amoxicilina PPS 250mg/5ml x 60 ml, en la Industria Farmacéutica Betapharma S.A. durante el periodo Mayo – Julio 2010.....	85
CUADRO No. 3	Datos tomados de la Segunda Muestra “Antes” de la producción de amoxicilina PPS 250mg/5ml x 60 ml, en la Industria Farmacéutica Betapharma S.A. durante el periodo Mayo – Julio 2010.....	88
CUADRO No. 4	Datos tomados de la Segunda Muestra “Después” de la producción de amoxicilina PPS 250mg/5ml x 60 ml, en la Industria Farmacéutica Betapharma S.A. durante el periodo Mayo – Julio 2010.....	91
CUADRO No. 5	Datos tomados de la Tercera Muestra “Antes” de la producción de amoxicilina PPS 250mg/5ml x 60 ml, en la Industria Farmacéutica Betapharma S.A. durante el periodo Mayo – Julio 2010.....	95
CUADRO No. 6	Datos tomados de la Tercera Muestra “Después” de la producción de amoxicilina PPS 250mg/5ml x 60 ml, en la Industria Farmacéutica Betapharma S.A. durante el periodo Mayo – Julio 2010.....	98
CUADRO No. 7	Datos tomados de la envasadora de polvos Mateer Burt de los cinco puntos críticos antes y después de la producción de amoxicilina PPS 250mg/5ml x 60 ml, en la Industria Farmacéutica Betapharma S.A. durante el periodo Mayo – Julio 2010.....	102
CUADRO No. 8	Resultados de lectura mediante HPLC de muestras en evaluación del placebo de amoxicilina en la validación de limpieza en la envasadora de polvos Mateer Burt, en el departamento de control de calidad Betapharma S.A.....	104
CUADRO No. 9	Concentración de detergente que se utiliza en la envasadora de polvos Mateer Burt, en la Industria Farmacéutica Betapharma S.A.....	106



CUADRO No. 10	Datos para la obtención del factor de recuperación del principio activo que se utiliza en la envasadora de polvos Mateer Burt, en la Industria Farmacéutica Betapharma S.A.....	107
CUADRO No. 11	Factor de recuperación de las superficies contaminadas en función del volumen de disolución utilizada en la envasadora de polvos Mateer Burt.....	108
CUADRO No. 12	Cantidad recuperada con respecto a los mL tomados de la solución estándar para la obtención del factor de recuperación que se utiliza en la envasadora de polvos Mateer Burt, durante el periodo Mayo – Julio 2010.....	109
CUADRO No. 13	Datos del % de recuperación que se utiliza en la envasadora de polvos Mateer Burt, en la Industria Farmacéutica Betapharma S.A. durante el periodo Mayo – Julio 2010.....	110
CUADRO No. 14	Datos tomados para la obtención del ARL (nivel aceptable de residuos) en la envasadora de polvos Mateer Burt, en la Industria Farmacéutica Betapharma S.A. durante el periodo Mayo – Julio 2010.....	111

## INDICE DE TABLAS

TABLA No. 1	Amoxicilina indicada en el tratamiento de las infecciones debidas a cepas susceptibles de los microorganismo.....	32
TABLA No. 2	Especificación de la envasadora de polvos Mateer Burt.....	37
TABLA No. 3	Características básicas de los materiales más comunes en los equipos farmacéuticos.....	45
TABLA No. 4	Solubilidad de diferentes sustancias en agua neutra, ácida o alcalina.....	48
TABLA No. 5	Factor en estudio, tratamientos en lotes.....	65
TABLA No. 6	Áreas de la superficie problema de los cinco puntos críticos.....	77

## INDICE DE GRAFICOS

GRÁFICO No. 1	Areas del estándar y la conformidad del $\pm 5\%$ , en la Primera Muestra “Antes” de la producción de amoxicilina PPS 250mg/5mL x 60 mL, en la Industria Farmacéutica Betapharma S.A. de Mayo – Julio 2010.....	83
GRÁFICO No 2	Medias de las áreas de las muestras de los puntos críticos, de la Primera Muestra “Antes” de la producción de amoxicilina PPS 250mg/5mL x 60 mL, en la Industria Farmacéutica Betapharma S.A. durante el periodo Mayo – Julio 2010.....	84
GRÁFICO No 3	Areas del estándar y la conformidad del $\pm 5\%$ , en la Primera Muestra “Después” de la producción de amoxicilina PPS 250mg/5mL x 60 mL, en la Industria Farmacéutica Betapharma S.A. de Mayo – Julio 2010.....	86
GRÁFICO No 4	Medias de las áreas de las muestras de los puntos críticos, de la Primera Muestra “Después” de la producción de amoxicilina PPS 250mg/5mL x 60 mL, en la Industria Farmacéutica Betapharma S.A. durante el periodo Mayo – Julio 2010.....	87
GRÁFICO No 5	Concentraciones de los puntos críticos en la Primera Muestra “Antes y Después” de la producción de amoxicilina PPS 250mg/5mL x 60 mL, en la Industria Farmacéutica Betapharma S.A. durante el periodo Mayo – Julio 2010.....	88
GRÁFICO No 6	Areas del estándar y la conformidad del $\pm 5\%$ , en la Segunda Muestra “Antes” de la producción de amoxicilina PPS 250mg/5mL x 60 mL, en la Industria Farmacéutica Betapharma S.A. de Mayo – Julio 2010.....	90
GRÁFICO No 7	Medias de las áreas de las muestras de los puntos críticos, de la Segunda Muestra “Antes” de la producción de amoxicilina PPS 250mg/5mL x 60 mL, en la Industria Farmacéutica Betapharma S.A. durante el periodo Mayo – Julio 2010.....	91
GRÁFICO No 8	Areas del estándar y la conformidad del $\pm 5\%$ , en la Segunda Muestra “Después” de la producción de amoxicilina PPS 250mg/5mL x 60 mL, en la Industria Farmacéutica Betapharma S.A. de Mayo – Julio 2010.....	93

GRÁFICO No 9	Medias de las áreas de las muestras de los puntos críticos, de la Segunda Muestra “Después” de la producción de amoxicilina PPS 250mg/5mL x 60 mL, en la Industria Farmacéutica Betapharma S.A.....	94
GRÁFICO No 10	Concentraciones de los puntos críticos en la Segunda Muestra “Antes y Después” de la producción de amoxicilina PPS 250mg/5mL x 60 mL, en la Industria Farmacéutica Betapharma S.A. durante el periodo Mayo – Julio 2010.....	95
GRÁFICO No 11	Areas del estándar y la conformidad del $\pm 5\%$ , en la Tercera Muestra “Antes” de la producción de amoxicilina PPS 250mg/5mL x 60 mL, en la Industria Farmacéutica Betapharma S.A. de Mayo – Julio 2010.....	97
GRÁFICO No 12	Medias de las áreas de las muestras de los puntos críticos, de la Tercera Muestra “Antes” de la producción de amoxicilina PPS 250mg/5mL x 60 mL, en la Industria Farmacéutica Betapharma S.A. durante el periodo Mayo – Julio 2010.....	98
GRÁFICO No 13	Areas del estándar y la conformidad del $\pm 5\%$ , en la Tercera Muestra “Después” de la producción de amoxicilina PPS 250mg/5mL x 60 mL, en la Industria Farmacéutica Betapharma S.A. de Mayo – Julio 2010.....	100
GRÁFICO No 14	Medias de las áreas de las muestras de los puntos críticos, de la Tercera Muestra “Después” de la producción de amoxicilina PPS 250mg/5mL x 60 mL, en la Industria Farmacéutica Betapharma S.A. durante el periodo Mayo – Julio 2010.....	101
GRÁFICO No 15	Concentraciones de los puntos críticos en la Tercera Muestra “Antes y Después” de la producción de amoxicilina PPS 250mg/5mL x 60 mL, en la Industria Farmacéutica Betapharma S.A. durante el periodo Mayo – Julio 2010.....	102
GRÁFICO No 16	Comparación entre las muestras tomados de la envasadora de polvos Mateer Burt de los cinco puntos críticos antes y después de la producción de amoxicilina PPS 250mg/5mL x 60 mL, en la Industria Farmacéutica Betapharma S.A. durante el periodo Mayo – Julio 2010.....	103
GRÁFICO No 17	Areas del estándar en la evaluación del placebo de amoxicilina en la validación de limpieza en la envasadora de polvos Mateer Burt, en el departamento de Control de Calidad Betapharma S.A.....	105

GRÁFICO No 18	Curva de la concentración de detergente que se utiliza en la envasadora de polvos Mateer Burt, en la Industria Farmacéutica Betapharma S.A. durante el periodo Mayo – Julio 2010.....	106
GRÁFICO No 19	Areas del estándar utilizados para la obtención del factor de recuperación del principio activo que se utiliza en la envasadora de polvos Mateer Burt.....	107
GRÁFICO No 20	Comparación entre las áreas del estándar y las áreas de los mL tomados para la obtención del factor de recuperación que se utiliza en la envasadora de polvos Mateer Burt, en la Industria Farmacéutica Betapharma S.A. durante el periodo Mayo – Julio 2010.....	108
GRÁFICO No 21	Comparación entre la cantidad recuperada y los mL tomados para la obtención del factor de recuperación que se utiliza en la envasadora de polvos Mateer Burt, en la Industria Farmacéutica Betapharma S.A. durante el periodo Mayo – Julio 2010.....	109
GRÁFICO No 22	Comparación entre el % de recuperación y los mL tomados para la obtención del factor de recuperación que se utiliza en la envasadora de polvos Mateer Burt, en la Industria Farmacéutica Betapharma S.A. durante el periodo Mayo – Julio 2010.....	110

## INDICE DE FIGURAS

FIGURA No. 1	Calidad del medicamento.....	26
FIGURA No. 2	Estructura y denominación química de la Amoxicilina.....	31
FIGURA No. 3	Características de la Amoxicilina.....	31
FIGURA No. 4	Tablero de control de la Envasadora Mateer Burt.....	40
FIGURA No. 5	Clasificación de los Tensioactivos.....	50
FIGURA No. 6	Partes de que consta un SOP de limpieza.....	52
FIGURA No. 7	Diagrama de un Cromatógrafo HPLC.....	61

## INDICE DE FOTOGRAFIAS

FOTOGRAFÍA No. 1	Punto crítico, Envase de polvos.....	124
FOTOGRAFÍA No. 2	Punto crítico, Tolva parte superior.....	124
FOTOGRAFÍA No. 3	Punto crítico, Tolva parte inferior.....	125
FOTOGRAFÍA No. 4	Punto crítico, Banda.....	125
FOTOGRAFÍA No. 5	Punto crítico, Selladora.....	125
FOTOGRAFÍA No. 6	Limpieza de la envasadora de polvos Mateer Burt....	126
FOTOGRAFÍA No. 7	Limpieza de la envasadora.....	126
FOTOGRAFÍA No. 8	Lavado de la tolva por un operario.....	126
FOTOGRAFÍA No. 9	Toma de muestras de residuos de la tolva después de la limpieza.....	127
FOTOGRAFÍA No. 10	Toma de muestras de residuos de la banda después de la limpieza, antes de la producción.....	127
FOTOGRAFÍA No. 11	Toma de muestras de residuos de la banda después de la limpieza, después de la producción de amoxicilina.	127
FOTOGRAFÍA No. 12	Toma de muestras de residuos en el envase de polvos después de la limpieza, y producción de amoxicilina.....	128
FOTOGRAFÍA No. 13	Contaminación con estándar en la tolva para la obtención del factor de recuperación.....	128
FOTOGRAFÍA No. 14	Toma de muestra después del secado de la contaminación con estándar en la tolva .....	128
FOTOGRAFÍA No. 15	Toma de muestra del agua del último enjuague.....	129
FOTOGRAFÍA No. 16	Agua del último enjuague.....	129

## INDICE DE ANEXOS

ANEXO No. 1	Puntos Críticos en la Envasadora Mateer Burt	124
ANEXO No. 2	Limpieza de la Envasadora de polvos Mateer Burt	126
ANEXO No. 3	Toma de muestras en los distintos puntos críticos	127
ANEXO No. 4	Significado por subcódigos para protocolos de validación	130
ANEXO No. 5.	Cromatogramas del estándar de amoxicilina	131
ANEXO No. 6.	Cromatogramas de la tolva inferior	132
ANEXO No. 7.	Cromatogramas del placebo	133
ANEXO No. 8.	Cromatogramas del factor de recuperación y diluciones	134



## INTRODUCCION

La primera razón para requerir que un equipo esté limpio, es reducir los residuos de suciedad o contaminantes por debajo de los límites establecidos de forma que no altere la seguridad, identidad, concentración, calidad o pureza de cualquier producto fabricado en este equipo. La correcta limpieza de un equipo se demuestra mediante la validación de su método de limpieza. (1)

El laboratorio Farmacéutico para el presente estudio se llama “BETAPHARMA” se encuentra ubicado en la ciudad de Quito, al ser una compañía de ámbito Internacional que brinda calidad Total en sus productos y servicios, comprometida con sus clientes, dispuesta siempre a permanentes cambios e innovaciones que mantenga su liderazgo, ayuda a realizar diferentes proyectos de Farmacia dentro de los cuales se va a identificar un proceso de Validación en el área de Producción donde se desea investigar a través de una guía para la validación de procesos de limpieza en equipos de manufactura y empaque. Además uno de los retos actuales dentro del sistema de salud consiste en la introducción de nuevos valores que reorienten los servicios de salud hacia una cultura de la calidad en la atención sanitaria y de las buenas prácticas del ejercicio profesional.

El manejo de Instructivos de Trabajo ó SOP's (Standard Operations Procedures) es parte de la cultura de trabajo. Existen instrucciones escritas y completas que especifican formulaciones, equipos, documentación operativa y procedimientos que facilitan el trabajo de las áreas productivas. Siendo el complemento flexible y adaptable a su organización, que le permite ampliar sus líneas actuales a nuevas formas galénicas como: Penicilínicos, Cefalosporínicos y Clavulánicos. (14)

La limpieza deberá ser realizada de acuerdo al procedimiento de limpieza documentado. La evaluación de la efectividad del procedimiento de limpieza deberá ejecutarse por la evaluación cualitativa (visual) y cuantitativa (niveles de los residuos de droga y agente de limpieza) siguiendo con el cambio de producto en las superficies de contacto de producto

manufacturado y en los equipos de empaque. Los niveles de los residuos de los excipientes pueden ser considerados como apropiados. (4)

En la actualidad la fabricación de medicamentos es una tarea muy compleja, que necesita de mano de obra calificada, pero no solo a nivel de técnicos y profesionales, ya que hasta la tarea más simple dentro de una Industria Farmacéutica requiere de personal con formación en el correcto desarrollo de su trabajo. Además los operarios son las personas que se encuentran el mayor tiempo en contacto con el producto, por lo tanto constituyen una pieza fundamental para lograr la optimización en la elaboración y calidad de los medicamentos. (31)

Específicamente se ha empleado para llevar a cabo el estudio de la Amoxicilina pps (polvo para suspensión), la misma que ha sido removida del equipo previamente limpio utilizando la técnica del muestreo directo de superficies por hisopo y cuantificados mediante Cromatografía Líquida de alta eficiencia, en forma similar se ha determinado la presencia del agente de limpieza mediante conductividad.

Resumiendo, puede decirse que ha cambiado la consideración técnica de la limpieza de los equipos, pasando de ser “el último paso tras la fabricación de un lote” a ser “el primer paso para iniciar la fabricación del lote siguiente”, es por esta razón que en el objetivo general es: Definir y estandarizar el proceso de limpieza de la envasadora de polvos MATEER BURT antes y después del proceso de fabricación de Amoxicilina 250 mg/5mL polvo para suspensión oral x 60 mL, mediante cromatografía líquida de alta resolución en la industria farmacéutica BETAPHARMA S.A- Quito

Entre los objetivos específicos que se ha planteado se puede mencionar que es necesario ejecutar el análisis sobre la envasadora previo y posterior a la manufactura de la suspensión de Amoxicilina a fin de tener un punto de referencia mediante el cual comparar el estudio post-manufactura de la misma; Demostrar que la limpieza del equipo es eficaz y reduce la cantidad de residuos químicos hasta un nivel permitido o aceptable, mediante el análisis de datos y validación del método utilizado y Establecer la guía y el procedimiento escrito para la industria farmacéutica Betapharma S.A. referente a la

validación del método de limpieza de la máquina (Envasadora) posterior a la manufactura de Amoxicilina, para asegurar que los resultados sean confiables, reproducibles, precisos y exactos en el rango de trabajo rutinario.

## **CAPITULO I**

### **2. PARTE TEORICA**

#### **2.1. INDUSTRIA FARMACEUTICA**

La Industria Farmacéutica (I.F) es un sector empresarial dedicado a la fabricación, preparación y comercialización de productos químicos medicinal para el tratamiento y también la prevención de las enfermedades, la cual reporta niveles de lucro económico altos. Algunas empresas del sector fabrican productos químicos farmacéuticos a granel (producción primaria), y todas ellas los preparan para su uso médico mediante métodos conocidos colectivamente como producción secundaria. Entre los procesos de producción secundaria, altamente automatizados, se encuentran la fabricación de fármacos dosificados, como pastillas, cápsulas o sobres para administración oral, soluciones para inyección, óvulos y supositorios. Están sujetos a una variedad de leyes y reglamentos con respecto a las patentes, las pruebas y la comercialización de los fármacos. La industria farmacéutica es actualmente uno de los sectores empresariales más rentables e influyentes del mundo, lo cual produce al mismo tiempo elogios por sus contribuciones a la salud, y controversias por sus políticas de marketing y campañas para influir en los gobiernos, con el fin de aumentar los precios, extender sus patentes y con ello sus beneficios empresariales. Siendo acusadas por sus críticos de promoción de enfermedades, en algunos casos, al contribuir supuestamente a medicalizar los problemas derivados del modo de vida actual, al llamar la atención sobre condiciones o enfermedades frecuentemente inofensivas con objeto de incrementar la venta de medicamentos. (24)

Muchas compañías farmacéuticas realizan tareas de investigación y desarrollo (I+D) con el fin de introducir nuevos tratamientos mejorados. En algunos países, cada etapa de

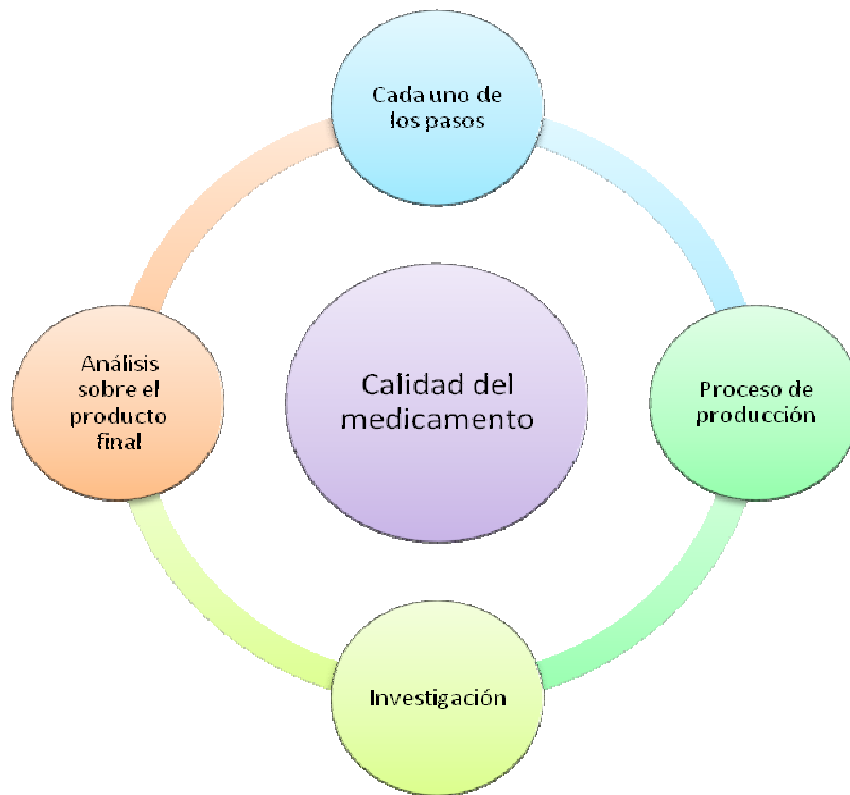
pruebas de nuevos fármacos con animales domésticos (de granja o de laboratorio) o con seres humanos, tiene que recibir la autorización de los organismos reguladores nacionales. Si se produce la aprobación final se concede la autorización para utilizarlos en condiciones determinadas. En otros países se puede obtener el permiso de distribuir un fármaco presentando la autorización del país de origen. (3)

Una gran parte de la producción de la I.F corresponde a vacunas. La mayoría de las vacunas son inyectables, aunque algunas se administran por vía oral (VO), en particular la vacuna de Sabin contra la poliomielitis, desarrollada a mediados de la década de 1950. Las vacunas protegen en el organismo sometiéndole a un agente patógeno debilitado, lo cual le ayuda a crear nuevos anticuerpos (inmunización a largo plazo) o proporcionándole anticuerpos activos (una solución más temporal). (40)

La mayoría de los países conceden patentes para los medicamentos o fármacos recientemente desarrollados o modificados, por periodos de unos 15 años a partir de la fecha de autorización. Las compañías asignan una marca registrada a sus innovaciones, que pasan a ser de su propiedad exclusiva. Además, los nuevos medicamentos reciben un nombre genérico oficial de propiedad pública. Una vez que expira la patente, cualquier empresa que cumpla las normas del organismo regulador puede fabricar y vender productos con el nombre genérico. En realidad la I.F es la principal impulsora de la extensión del sistema de patentes, y ha presionado a los países en desarrollo para hacerles seguir este sistema. (36)

La vocación de la I.F desde siempre ha sido producir medicamentos de calidad y con total garantía de seguridad. La I.F disfruta de una imagen de calidad excelente. Al elaborar sus productos destinados a curar la enfermedad, salvar vidas o mejorar la calidad de vida, no puede haber el mínimo margen para el error. 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. Hoy en día, todos los técnicos de la industria farmacéutica, incluidos los de distribución, marketing desarrollo, garantía de calidad, producción,

registros, están de acuerdo con el axioma de que *“la calidad no se controla en un producto, la calidad se construye durante su fabricación”* (3)



**FIGURA No. 1 CALIDAD DEL MEDICAMENTO**

La calidad del medicamento se consigue en todos y cada uno de los pasos de su proceso de producción, desde su investigación hasta el último análisis sobre el producto final, la garantía de la calidad de un producto (farmacéutico o no) deriva de una cuidadosa (y sistemática) atención a todos aquellos factores que pueden influir en su calidad: selección de sus componentes y materiales, diseño (de producto y proceso) adecuado y control (estadístico) del proceso. (21)

La garantía de la calidad de un producto (farmacéutico o no) deriva de una cuidadosa (y sistemática) atención a todos aquellos factores que pueden influir en su calidad: selección de sus componentes y materiales, diseño (de producto y proceso) adecuado y control (estadístico) del proceso. (12)

Alcanzar este nivel de calidad de los medicamentos requiere garantizar que cada una de las etapas de la producción se realiza de forma adecuada y cumpliendo aquellos

parámetros de calidad que se han establecido previamente. Y este máximo grado de seguridad tan sólo lo proporcionan los procesos de validación. No hay que olvidar que para obtener medicamentos seguros y eficaces de forma continuada, es necesario que su calidad sea constante. Este objetivo sólo se alcanza cuando las especificaciones que se aplican están basadas en procedimientos validados y por lo tanto, permiten comparar resultados de lotes de reciente fabricación con aquellos que fueron utilizados para ensayos farmacológicos y toxicológicos. (12)

### 2.1.1. CRITICAS A LA INDUSTRIA FARMACEUTICA

Los medicamentos no son una mercancía cualquiera, sino un elemento necesario para mantener la salud de los ciudadanos. Y aquí es donde empieza el conflicto de intereses, ya que por una parte, existe el derecho de la I.F a obtener beneficios que la incentiven para seguir investigando, mientras por otro lado está el derecho a la salud, del que debería gozar todo ser humano. Los argumentos más empleados para justificar el incremento de los precios de los medicamentos dicen que las nuevas técnicas, la fabricación de moléculas más complicadas y el uso de aparatos cada vez más caros han aumentado enormemente los costes. Estas dificultades se ven incrementadas por la presión para reducir los precios del sector, ante la preocupación de los gobiernos por el envejecimiento de la población, el problema con las patentes y el acceso a los medicamentos y el consiguiente aumento de los gastos sanitarios, que suponen una proporción cada vez mayor de los presupuestos estatales. (39)

Sin embargo, los críticos del sector sostienen que en realidad los costos de fabricación han disminuido de manera importante, debido al empleo de aparatos y procesos industriales más eficientes, y a la automatización de muchas etapas productivas, con la consiguiente reducción de mano de obra. Por otra parte, la mano de obra se ha visto reducida en forma notable luego de las megas fusiones de las principales empresas farmacéuticas que han ocurrido en la década del 90, que han generado una ola de despidos del orden de varias decenas de miles de empleados. En realidad, el mayor generador de costos en la I.F actual no es la fabricación de los medicamentos, ni tampoco las inversiones en investigación y desarrollo sino los gastos derivados de la

comercialización o mercadeo (marketing) de sus productos, que incluyen millonarios desembolsos para realizar estudios de mercado, análisis de los competidores, estrategias de posicionamiento, extensión de patentes, distribución, promoción, publicidad y ventas de sus productos, así como los gastos administrativos necesarios para mantener estructuras multinacionales, los que incluyen astronómicos salarios pagados a sus principales ejecutivos. Según los críticos de la industria farmacéutica, los altos precios tampoco están en relación directa con la inversión en la investigación sino, más bien, con las ganancias producidas por la comercialización de los medicamentos. (37)

## **2.2. VALIDACION**

### **2.2.1. DEFINICION**

El termino validación ha sido definido en la literatura, de diversas maneras y por numerosos autores. Aunque los términos dados son diferentes el significado de las mismas es siempre el mismo:

- a) Especificar e implementar
- b) Aprobar y
- c) Documentar (13)

#### **2.2.1.1. Definición General**

Según las Normas de Correcta Fabricación (Edición 99):

Validación es la obtención de pruebas con arreglo a las Normas de Correcta Fabricación, de que cualquier procedimiento, proceso, equipo, material, actividad o sistema produce en realidad el resultado previsto. (13)

#### **1.2.1.2. Definición Analítica**

Validación es el establecimiento de la evidencia documental de que un procedimiento analítico conducirá, con un alto grado de seguridad, a la obtención de resultados precisos



y exactos, dentro de las especificaciones y los atributos de calidad previamente establecidos. (13)

#### 1.2.2. ENFOQUE DE LA VALIDACIÓN:

Se ha elegido el enfoque de matriz ya que el mismo procedimiento de limpieza se sigue para todo el equipo y las áreas independientemente de los productos fabricados en las instalaciones. Se eligió el peor caso de contaminante, recipiente y equipo para validar el procedimiento de limpieza. El enfoque sencillo por ejemplo de validar cada pieza del equipo para cada producto manufacturado es impráctico debido a que están involucrados un gran número de productos. El enfoque de matriz permite que la validación se enfoque en los productos más críticos. (18)

#### 1.2.3. MÉTODOS DE MUESTREO:

Se usarán los siguientes métodos:

- a) Inspección visual.
- b) Hisopeado directo sobre la superficie
- c) Análisis de la solución de enjuague (25)

#### 1.2.4. VARIABLES EN EL PROCESO DE LIMPIEZA:

- A) Temperatura del agente de limpieza:** Generalmente se supone que el proceso de limpieza se mejorará incrementando la temperatura ( $^{\circ}\text{T}$ ) del agua para promover la solubilización del material. El peor caso se ha validado donde se ha usado el agua por debajo de la temperatura establecida (25)
  
- B) Duración de los enjuagues y volumen/Caudal del flujo (v/cf):** Una mayor duración así como un flujo más rápido aumenta la probabilidad de que se remueva el contaminante residual. Por lo tanto, se estudiaron la duración de los enjuagues y v/cf más bajos de los indicados por el procedimiento. (25)

- C) Número de lavados/Ciclos de enjuague:** Se dio un enjuague menos del procedimiento normal durante las corridas de validación. (25)
- D) Tiempo entre uso y limpieza:** Los procedimientos de limpieza estipulan los plazos máximos permisibles entre el uso del equipo y la limpieza. Se realizó un peor caso donde el plazo fue más del tiempo estipulado. (25)
- E) Limpieza solo después de campañas:** En el procedimiento de limpieza está definido el (#) número máximo de lotes que comprenden una campaña y un tiempo máximo permisible lo cual incluye una campaña y las operaciones de limpieza. La validación de limpieza se hará después de 3 campañas consecutivas cada una con diferente # de lotes y períodos de tiempo. (25)
- F) Eficiencia del operador:** Se ha abordado la consistencia de la limpieza entre dos operadores de limpieza. Los operadores han sido capacitados en las operaciones de limpieza. (25)

#### 1.2.5. MÉTODOS ANALÍTICOS DE PRUEBA:

La eficiencia del método de muestreo también se ha incluido en la validación del método. Se ha validado la técnica de hisopado (T.h) para: el solvente más efectivo para cada compuesto marcador.

- El porcentaje del residuo del producto que el procedimiento de hisopado recobró para cada equipo del material bajo prueba
- Las condiciones de almacenamiento y el tiempo límite entre el muestreo y la prueba.
- El área de prueba recomendada para el hisopo es de 100 cm<sup>2</sup> (26)

#### 1.2.6. REVISIÓN DE LA VALIDACIÓN DE LIMPIEZA:

Se realizará una vez cada tres años para confirmar que las operaciones de limpieza permanecen en estado validado. (26)

### 1.3. AMOXICILINA

#### 1.3.1. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN DE LA AMOXICILINA:

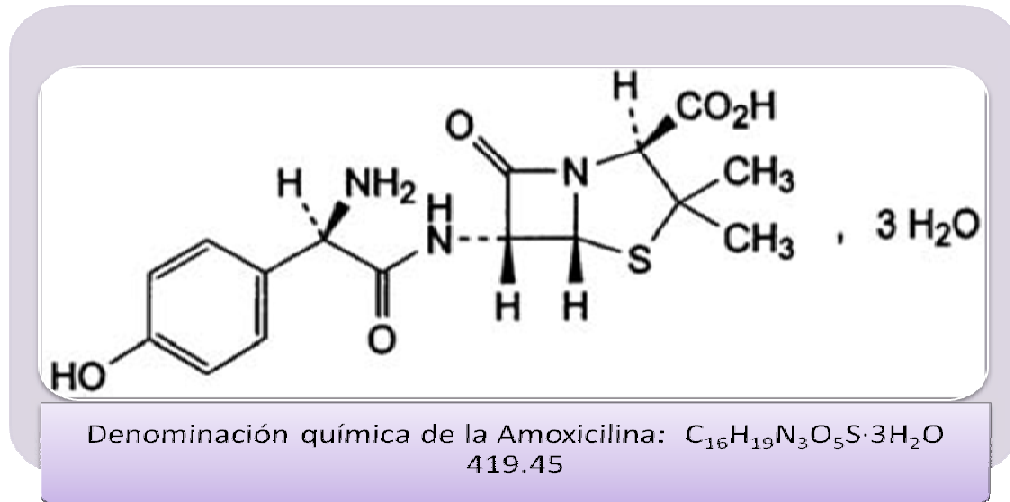


FIGURA No. 2 ESTRUCTURA Y DENOMINACION QUIMICA DE LA AMOXICILINA

La denominación química de la Amoxicilina es  $C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O$ , y su peso molecular es de 419.45, la amoxicilina trihidrato contiene no menos del 95% y no más del equivalente al 100,5% de ácido (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(2*R*)-2-amino-2-(4-hidroxifenil)acetamido]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico, calculado con respecto a la sustancia anhidra. (23)

#### Cada 5 ml de SUSPENSIÓN contienen:

Amoxicilina..... 125 y 250 mg (22)

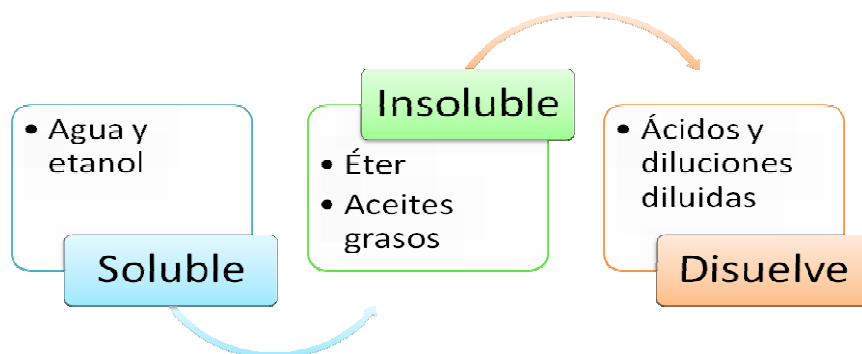


FIGURA No. 3 CARACTERISTICAS DE LA AMOXICILINA

Las características de la Amoxicilina es un polvo cristalino blanco o casi blanco, poco soluble en agua y en etanol al 96% V/V, prácticamente insoluble en éter y aceites grasos. Se disuelve en ácidos diluidos y disoluciones diluidas de hidróxidos alcalinos. (23)

### 1.3.2. INDICACIONES TERAPÉUTICAS (I.T)

AMOXICILINA es una penicilina semisintética, sensible a la penicilinasas de amplio espectro, es bactericida y actúa inhibiendo la biosíntesis del mucopéptido de la pared celular bacteriana. Guarda parentesco clínico y farmacológico con la ampicilina. Es estable en ácido por lo que es adecuado para consumo oral. En comparación con la ampicilina su absorción es más rápida y completa. Los alimentos no interfieren con su absorción. (19)

**TABLA N° 1. AMOXICILINA INDICADA EN EL TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES DEBIDAS A CEPAS SUSCEPTIBLES DE LOS MICROORGANISMO**

<b>Gramnegativos</b>	<i>H. influenzae, E. coli, P. mirabilis y N. gonorrhoeae.</i>
<b>Grampositivos</b>	Estreptococos (incluyendo <i>Streptococcus faecalis</i> ), <i>D. pneumoniae</i> y estafilococos no productores de penicilinasas.
<b>Otros</b>	<i>Proteus mirabilis, Salmonella, Shigella.</i>

FUENTE: ASOCIACION ESPAÑOLA DE FARMACEUTICOS DE LA INDUSTRIA. 1996.

El tratamiento puede instituirse antes de obtener los resultados de los estudios bacteriológicos y de susceptibilidad, para determinar cuáles organismos son los causantes, así como la susceptibilidad a la Amoxicilina. Se deberán llevar a cabo los procedimientos quirúrgicos indicados. Amoxicilina se utiliza sola o en combinación en el tratamiento de la enfermedad de Lyme (causada por infección debida a *Borrelia burgdorferi*) y como profilaxis contra la endocarditis bacteriana. (22)

### 1.3.3. CONTRAINDICACIONES:

La historia de reacciones alérgicas a las penicilinas o las cefalosporinas debe considerarse como una contraindicación. Las reacciones de hipersensibilidad cruzada

entre las penicilinas y las cefalosporinas se presentan en los pacientes entre 1% a 16.5%, pero por lo general, los efectos son escasamente significativos desde el punto de vista clínico. (7)

**Infecciones por bacterias productoras de beta-lactamasa:** Los pacientes con mononucleosis infecciosa pueden desarrollar erupción con el uso del medicamento, pero ésta no se considera una contraindicación para el uso futuro del producto. (7)

#### **1.3.3.1. Precauciones generales:**

Durante la terapia se debe considerar la posibilidad de superinfecciones con patógenos micóticos o bacterianos. Si ocurre una superinfección, se debe discontinuar la administración de Amoxicilina e instituir la terapia adecuada. (22)

#### **1.3.3.2. Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia**

**Categoría de uso durante el embarazo:** No se ha observado que Amoxicilina tenga actividad teratogénica. Sin embargo, tampoco se ha establecido la seguridad de su uso durante el embarazo, es decir, se considera que el medicamento se debe usar sólo en caso de padecimientos graves en los que el beneficio supere los riesgos potenciales. Amoxicilina se excreta en pequeñas cantidades por la leche materna, por lo que siempre existe el riesgo de sensibilización en el lactante. (23)

#### **1.3.3.3. Reacciones secundarias y adversas:**

Como ocurre con otras penicilinas, se puede esperar que las reacciones adversas se limiten, esencialmente, a fenómenos de hipersensibilidad. Con mayor probabilidad, tienden a ocurrir en individuos en los que previamente se ha demostrado hipersensibilidad a las penicilinas, y en aquéllos con antecedentes de alergia, asma, fiebre del heno o urticaria. (23)

Se ha reportado colitis pseudomembranosa con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo Amoxicilina, y su gravedad puede ser desde mediana hasta poner en peligro la vida. (23)

Por tanto, es importante considerar este diagnóstico porque el paciente presenta diarrea después de la administración de agentes antibacterianos. Así mismo, la ingestión de cualquier antibacteriano de amplio espectro conlleva el riesgo de desarrollar infecciones provocadas por la alteración de la flora normal del organismo. Las siguientes reacciones adversas se han reportado como asociadas al uso de las penicilinas. (23)

**Gastrointestinales:** Náusea, vómito y diarrea. (23)

**Reacciones de hipersensibilidad:** Se han reportado erupciones eritematosas maculopapulares y urticaria. (23)

**Nota:** La urticaria, otros tipos de erupciones cutáneas (e.c), y reacciones parecidas a la enfermedad del suero, se pueden controlar con antihistamínicos y, si fuese necesario, con corticosteroides sistémicos. (23)

Cada vez que ocurren estas reacciones se deberá suspender AMOXICILINA, a menos que, y en opinión del médico, la enfermedad amenace la vida y sólo se pueda tratar mediante terapia con AMOXICILINA. (23)

**Hígado:** Se ha reportado un aumento leve de la transaminasa glutamicooxalacética (SGOT), pero se desconoce el significado de este descubrimiento. (23)

**Sistemas hemático y linfático:** Se ha reportado anemia, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica, eosinofilia, leucopenia y agranulocitosis durante la terapia con penicilinas. En general, estas reacciones son reversibles al suspender la terapia, se cree que son fenómenos de hipersensibilidad. (23)

**Sistema nervioso central:** Muy pocas veces se ha reportado hiperactividad, agitación, ansiedad, insomnio, confusión, cambios del comportamiento y/o vértigo reversibles. (23)

**Otros:** Periarteritis nudosa. (23)

#### **1.3.3.4. Interacciones medicamentosas y de otro género**

La actividad bactericida de las penicilinas es antagonizada por los antibióticos bacteriostáticos, como las tetraciclinas, cloranfenicol y los macrólidos; sin embargo, estas interacciones no suelen ser clínicamente significativas si se respetan las dosis terapéuticas de cada agente, y se administran con varias horas de intervalo. (2)

La administración de aminoglucósidos junto con Amoxicilina puede disminuir la efectividad de los primeros, siendo la amikacina el aminoglucósido que menos se afecta con esta interacción y, por ende, es el agente de elección cuando se requiere del tratamiento conjunto. Algunos medicamentos como probenecid, fenilbutazona, ácido acetilsalicílico e indometacina, inhiben la secreción tubular de las penicilinas, por lo que pueden aumentar el nivel plasmático de las mismas. La cimetidina, ranitidina y famotidina, pueden aumentar ligeramente el nivel plasmático de Amoxicilina. La Amoxicilina interfiere con la circulación enterohepática de los anticonceptivos hormonales orales y puede disminuir la efectividad de éstos. Los antibióticos activos en contra de *Salmonella*, pueden reducir la efectividad de la vacuna contra ésta, por lo que se recomienda dejar transcurrir por lo menos 24 horas (h) entre la administración de la última dosis del antibiótico y la vacuna. El uso concomitante de amoxicilina con metotrexato puede aumentar el riesgo de reacciones adversas al agente antineoplásico, siempre que sea posible se debe evitar. La administración simultánea de alopurinol y Amoxicilina puede elevar el riesgo de desarrollar erupciones cutáneas. (2)

#### **1.3.3.5. Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad:**

No se ha observado que Amoxicilina tenga efectos carcinogénicos, mutagénicos ni que cause alteraciones en la fertilidad. (7)

**Suspensión:** La dosis ponderal para niños es de 50 a 100 mg/kg/d, dividida en tres tomas. (7)

Se deberá reconocer que en el tratamiento de infecciones urinarias crónicas son necesarias las evaluaciones bacteriológicas y clínicas frecuentes. No se deberán usar dosis menores a las recomendadas previamente. Algunas veces pueden requerirse dosis aún mayores. En infecciones graves, el tratamiento puede ser necesario durante varias semanas. Asimismo, se puede requerir un seguimiento clínico y/o bacteriológico durante varios meses, una vez finalizado el tratamiento. Con excepción de la gonorrea, el tratamiento se deberá continuar por un mínimo de 48 a 72 h. de que el paciente se ha vuelto asintomático, o después de que haya evidencias de erradicación de las bacterias.

Se recomienda como mínimo de 10 días de tratamiento para cualquier infección causada por estreptococo hemolítico, para prevenir el surgimiento de fiebre reumática aguda o de glomerulonefritis. (7)

#### **1.3.3.6. Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental:**

Es poco probable que se presenten reacciones adversas graves como resultado de la ingestión de Amoxicilina. Sin embargo, la ingestión de dosis muy altas puede ocasionar cristaluria, por lo que es esencial mantener una adecuada diuresis. El medicamento se puede eliminar mediante hemodiálisis. En caso de sobredosis se debe provocar emesis y realizar lavado gástrico, seguido de la administración de carbón activado, si no hay contraindicaciones. No se conoce un antídoto específico. (11)

#### **1.3.3.9. Recomendaciones sobre almacenamiento:**

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30° C y en lugar seco. (42)



## 1.4. MATEER BURT

### 1.4.1. REQUERIMIENTOS:

**TABLA N°2. ESPECIFICACION DE LA ENVASADORA DE POLVOS MATEER BURT**

MARCA	Mateer Burt
MODELO	3910
NUMERO DE SERIE	806960
CAPACIDAD	25 Kg.

FUENTE: I.T. 1202-12-01.1 de BETAPHARMA S.A.

## PROCEDIMIENTO

### 1.4.1.2 Pasos previos

Verificar la limpieza de la máquina y sala, con la tarjeta de máquina limpia

Verificar el armado y funcionamiento de la máquina MATEER BURT

Digitar el tablero electrónico de acuerdo al producto a envasar.

#### **Encendido**

- Abrir la llave de aire ubicada en la parte inferior derecha de la máquina
- Encender el interruptor principal ubicado en la parte posterior dentro de la máquina.  
“ON”
- Oprimir el interruptor (1) ubicado bajo el tablero de control “Directamente se encenderá la pantalla”
- Alimentar la cadena de abastecimiento empezando con frascos bajo la boquilla de llenado y ayudado por el plato alimentador ubicado a la izquierda de la máquina, el tamaño del frasco varía de acuerdo al producto.
- Abastecer de producto en la tolva de dosificación hasta que se prenda “Nivel Alto”  
(2) luz roja.
- Digitar la tecla verde “ARRANQUE” (3) para el motor de agitación y verificar su funcionamiento.

- Para encendido de la cadena de transportación, presionar el interruptor que se encuentra en la parte lateral derecha de la máquina y controlar la velocidad de la cadena transportadora de frascos, la misma que se encuentra ubicada en la parte inferior derecha dentro de la máquina
- Digitar la tecla celeste de “ARRANQUE DE LLENADO” (6) para comenzar el envase
- Digitar la tecla SI – NO (4 - 5) para aumentar o disminuir la cantidad de polvo a dosificar.
- Realizar la liberación de la sala según I.T 1427-00-02 LIBERACIÓN DE PROCESOS DE PRODUCCIÓN / ENVASE EMPAQUE). (14)

#### **1.4.1.2. Pasos intermedios durante el proceso**

- En caso de oprimir cualquier tecla por error, digitar la tecla de “PREPARACIÓN” (9) para continuar con “ARRANQUE DE LLENADO” (6).
- En caso de querer suspender el envase momentáneamente digitar “PARO DE LLENADO” (7).
- En el caso de suspender por emergencia digitar la tecla roja “PARAR” (8), suspendiéndose todo el funcionamiento. Para continuar digitar PARO DE LLENADO (7) seguido de “ARRANQUE” DE LLENADO (6).
- Es mejor desconectar la máquina después de un proceso por seguridad.
- En caso de problemas de funcionamiento de la máquina, interviene mantenimiento.

#### **1.4.3. LIMPIEZA DE AREA**

- Retirar los materiales sobrantes que sean reutilizables y aquellos que no sean reutilizables destruirlos.
- Sacar los protectores de extracción y rejillas del desagüe del área de envase.
- Limpiar con detergente según I.T. 1512-00-01.- PLAN DE LIMPIEZA Y DESINFECCIÓN, muebles, paredes, ventanas y piso
- Retirar el detergente utilizando agua con mangueras en paredes, ventanas y piso hasta que no quede ningún residuo de detergente.

- En caso de muebles se retira el detergente con una toalla empapada con agua desmineralizada según I.T. 1512-00-01.- PLAN DE LIMPIEZA Y DESINFECCIÓN, documentar la limpieza en el anexo respectivo de dicho instructivo.
- Secar las ventanas, muebles, piso con toallas secas
- Desinfectar con alcohol al 70%

#### 1.4.4. LIMPIEZA DE MAQUINA

- Desarmar la máquina colocando las piezas en gavetas (hacerlo con mucho cuidado)
- Cubrir con fundas plásticas los motores para evitar el ingreso de agua
- Limpiar la máquina y las piezas con el detergente de turno según I.T. 1512-00-01.-“PLAN DE LIMPIEZA Y DESINFECCIÓN”.
- Enjuagar con suficiente agua desmineralizada o purificada hasta eliminar todo residuo de detergente.
- Sopletear con aire la máquina y las piezas hasta secarlas completamente. Pasar alcohol etílico al 70% y dejar que seque al ambiente.
- Guardar las piezas y los recipientes bien cerrados
- Identificar máquina, sala y piezas.
- Colocar la etiqueta de máquina limpia en la que debe constar las siguiente información:

PRODUCTO ANTERIOR	FECHA
LOTE	FIRMA
- Antes de su nuevo uso realizar proceso detallado en el I.T N°: 1207-01-01.- LIMPIEZA DE MAQUINARIAS.- PROTECCIÓN Y LIMPIEZA ANTES DE NUEVO USO.

#### Notas:

1. El operador debe usar guantes, mascarilla y orejeras durante el proceso de envase.
2. Registrar su uso y cualquier novedad en el Log-book de la máquina, así como también el proceso de limpieza en el anexo respectivo.

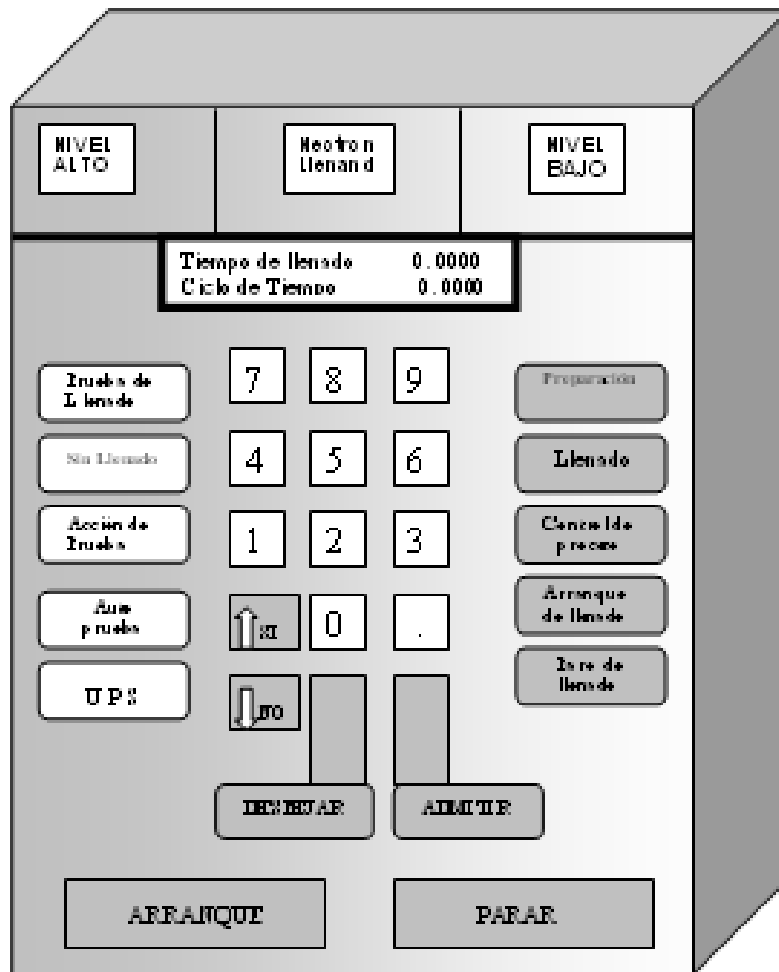


FIGURA No. 4 TABLERO DE CONTROL DE LA ENVASADORA MATEER BURT

### TABLERO DE CONTROL

1. Interruptor principal
2. Nivel Alto
3. Arranque
4. Si
5. No
6. Arranque de Llenado
7. Paro de llenado
8. Parar
9. Preparación (14)

## **1.5. LIMPIEZA DE LOS EQUIPOS: FACTORES QUE INFLUYEN EN LA ELECCION DE LOS SISTEMAS DE LIMPIEZA**

### **1.5.1. IMPORTANCIA DE LA LIMPIEZA PARA UN BUEN CUMPLIMIENTO DE LAS BPM (BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA)**

#### **1.5.1.1. Objetivos de la limpieza**

El objetivo principal de la limpieza es eliminar la suciedad y cualquier residuo indeseable sea cual sea su origen (físico, químico, microbiológico) y su composición:

- Principios activos y sus productos de descomposición
- Excipientes
- Partículas, polvo ambiental, fibras.
- Lubricantes y residuos metálicos y no metálicos procedentes del uso del equipo (desgaste mecánico)
- Microorganismos y, en el caso de productos parenterales, endotoxinas.

La limpieza además no debe alterar la superficie a limpiar y no debe ser un vector de transferencia de contaminación química y por consiguiente preservar la salud del consumidor. (34)

Por estas razones, los detergentes y/o agentes sanitizantes deben eliminarse totalmente una vez han actuado y los equipos limpios deben dejarse en condiciones de evitar la proliferación microbiana, eliminando la humedad residual y secándolos cuando sea necesario. (34)

### **1.5.2. FACTORES RELACIONADOS CON LA HIGIENE PERSONAL, LIMPIEZA DE LOCALES Y FORMACION DEL PERSONAL**

La higiene personal, la limpieza de locales y la formación del personal son aspectos que inciden muy directamente en la limpieza de los equipos:

### **1.5.2.1. Higiene personal**

El trabajador no debe contaminar los productos que elabore y, a su vez, debe estar protegido de la contaminación propia de su trabajo, puesto que está en contacto con productos de diferente toxicidad. (33)

### **1.5.2.2. Limpieza de locales, condiciones ambientales**

Debe existir un programa de limpieza y sanitización de los locales de fabricación que indique los procedimientos a seguir y la periodicidad de limpieza de suelos, paredes y techos puesto que todos estos elementos, próximos a los equipos de producción, son fuentes potenciales de contaminación.

También deben estar definidas las condiciones ambientales de las salas de fabricación: iluminación, temperatura, humedad, sobrepresión, etc. Es de primordial importancia efectuar la limpieza de las salas después de haber efectuado la limpieza de las maquinas o equipos, para evitar contaminantes cruzadas. (9)

### **1.5.2.3. Formación del personal**

El personal que efectúa la limpieza de los equipos debe tener una formación general en BPM y una formación específica en limpieza, tanto más necesaria cuanto menos automatizado se halle el procedimiento. En los procedimientos manuales, la formación del operario es esencial para garantizar la reproducibilidad del proceso. (33)

## **1.5.3. FACTORES RELACIONADOS CON EL EQUIPO A LIMPIAR**

### **1.5.3.1. Cualificación del equipo a limpiar**

El equipo a limpiar estará debidamente cualificado en los aspectos de limpieza. La cualificación se referirá al diseño, a la instalación y a las operaciones a realizar con el equipo. (33)

#### **1.5.3.1.1. Cualificación de diseño**

La cualificación de diseño debe demostrar que la configuración del equipo a limpiar está bien definida.

Las especificaciones de diseño significativas desde el punto de vista de limpieza e higiene son, por otra parte, bastante lógicas:

- Todas las superficies del equipo en contacto con el producto estarán hechas de material compatible con el mismo sin problema de migración ni absorción.
- Las superficies serán lisas (no porosas), de forma que no se pueda acumular suciedad o microorganismos.
- Las superficies externas que no estarán en contacto con el producto se diseñarán de forma que se prevenga la deposición de suciedad o microorganismos.
- Los desagües estarán al nivel más bajo posible, permitiendo la evacuación completa del producto o de los líquidos del lavado. Por diseño no deberán existir “puntos muertos” donde se puedan acumular residuos o agua.
- Las piezas del equipo que deban montarse o desmontarse rutinariamente se armaran y desarmaran mediante procedimientos sencillos.
- Las válvulas y cierres, uniones, soldaduras, etc., no deben ser origen de contaminación química ni microbiológica, siendo altamente recomendables las denominadas de tipo sanitario
- El diseño debe evitar que las grasas y lubricantes, líquidos de refrigeración o calefacción, etc., puedan contaminar el producto. En cualquier caso los lubricantes deben ser de calidad alimentaria (33)

#### **1.5.4. TIPO DE EQUIPO A LIMPIAR**

##### **1.5.4.1. Clasificación de los equipos basada en su complejidad**

- Utensilios Sencillos: recogedores, espátulas, tamices, cubos, contenedores y demás elementos accesorios

- Maquinaria y Equipo complejo compuesto de varias partes y cada parte con una serie de piezas: mezcladoras, amasadoras, batidoras, granuladoras, molinos, grageadoras, comprimidoras, capsuladoras, tanques, reactores, dosificadores de polvo, envasadoras, emblistadoras, hornos, autoclaves, equipos para los procesos de acondicionamiento final, etc.
- Conducciones y uniones entre equipos diferentes o partes alejadas de un mismo equipo. Redes de Servicio (R.S): agua (potable, purificada, para inyectables), vapor, aire comprimido, vacío, otros gases. (41)

#### **1.5.4.2. Clasificación de los equipos basada en el tipo de fabricación**

##### **1.5.4.2.1. No estéril**

###### **1.5.4.2.1.1. Formas sólidas**

Tamizadoras, mezcladoras, amasadoras, granuladoras, molinos, grageadoras, secadoras de lecho fluido, comprimidoras, capsuladoras, emblistadoras, equipos para el acondicionamiento final, dosificadoras de polvo. (5)

###### **1.5.4.2.1.2. Formas líquidas**

Reactores, tanques, sistemas de filtración, dosificadoras, equipos para el acondicionamiento final. (5)

###### **1.5.4.2.1.3. Formas semisólidas**

Batidoras, reactores, tanques, entubadoras, equipos para el acondicionamiento final. (5)

##### **1.5.4.2.2. Estéril**

- En todos los casos: autoclaves y/o hornos de esterilización.
- Polvos: mezcladoras, tamizadoras, dosificadoras.



- Liofilizados: dosificadoras de líquidos, liofilizadores, cerradoras, capsuladoras.
- Soluciones y suspensiones: reactores, sistema de filtración, tanque de recogida, dosificadoras.
- Formas semisólidas: reactores, tanques, entubadoras.
- Los equipos para el acondicionamiento final serán tratados como en una fabricación no estéril. (5)

#### 1.5.5. MATERIAL DE CONSTRUCCION DEL EQUIPO

Por consideraciones básicas de diseño las superficies en contacto con el producto deben ser lisas (no porosas), compatibles, sin problemas de migración, absorción o agresión y fácilmente limpiables. Por este motivo la madera debe excluirse en todos los casos (5)

**TABLA N3. CARACTERÍSTICAS BÁSICAS DE LOS MATERIALES MÁS COMUNES EN LOS EQUIPOS FARMACÉUTICOS.**

MATERIAL	CARACTERISTICA
Acero Inoxidable	Aleación Fe + Cr + Ni + C Resistente corrosión y oxidación, no poroso, fácil de limpiar
Teflón	Polímero tetrafluoroetileno Resistencia hasta 260°C resistente a todos ácidos y bases
Siliconas	Polímero organosiloxano Resistentes a ácidos y bases, solubles en disolventes orgánicos
Vidrio	Estado amorfo de sílice, sosa, cal y óxidos metálicos. Solo atacable por HF y álcalis calientes concentrados, no poroso, fácilmente limpiable.
Plásticos	PP, PE,PVC Estables frente ácidos y bases Poco resistentes al calor: 70°C a 120°C Poco resistentes a disolventes orgánicos.

Fuente:[http://www.farmaindustrial.com/esp/articulos/archivos/pdf/validación\\_gmp\\_glp/McNeil.pdf](http://www.farmaindustrial.com/esp/articulos/archivos/pdf/validación_gmp_glp/McNeil.pdf)

#### 1.5.6. FACTORES RELACIONADOS CON LOS DIFERENTES PROCESOS DE FABRICACIÓN Y CON LOS PRODUCTOS ELABORADOS EN LOS EQUIPOS.

##### **1.5.6.1. Procesos asépticos y no asépticos**

En el caso de los productos estériles la limpieza deberá garantizar tanto la ausencia de contaminación química como la ausencia de microorganismos y, en su caso, pirógenos en el producto final. En los no estériles, la limpieza va dirigida principalmente a evitar la contaminación química, si bien es necesario demostrar, igualmente, que la contaminación microbiana está bajo control. (5)

##### **1.5.6.2. Instalaciones especializadas o polivalentes**

En una instalación especializada (o dedicada) se fabrica únicamente un medicamento o un solo tipo de medicamentos (mismo principio activo con diferentes concentraciones; principios activos muy similares y de la misma familia terapéutica).

Este caso se puede dar por:

- La naturaleza del principio activo (p.a). Los p.a tóxicos o alérgicos tienen unos límites de aceptación de residuos tan bajos y exigen unas condiciones de limpieza tan extremas que muchas veces es operacionalmente más fácil y rentable dedicar locales y equipos a su fabricación especializada. Esto ocurre, por ejemplo, en la fabricación de citostáticos y antibióticos betalactámicos.
- Razones exclusivamente productivas del Laboratorio fabricante.

En una instalación polivalente se fabrican diferentes medicamentos con el mismo equipo y maquinaria.

El riesgo de contaminación química es mucho menor en las instalaciones especializadas ya que sólo debe tenerse en cuenta una sustancia (o un solo tipo de sustancias). Las operaciones de limpieza de los equipos son menos rigurosas que en el caso de instalaciones polivalentes. Las instalaciones polivalentes requieren una limpieza mucho mayor puesto que las posibilidades de contaminación incluyen a varias sustancias. (5)

#### **1.5.6.2.1. Fabricaciones por lotes o por campañas**

Una instalación polivalente puede fabricar por lotes o por campañas (11)

##### **1.5.6.2.1.1. Fabricación por lotes**

Tiene las ventajas de la flexibilidad de producción y de stocks ajustados. El inconveniente es que requiere una limpieza de tipo radical antes de iniciar la fabricación de un lote de otro producto. (11)

##### **1.5.6.2.1.2. Fabricación por campañas**

Consiste en fabricar una serie de lotes de un mismo producto o familia de productos. Requiere una limpieza de tipo ordinario pero presenta los inconvenientes de falta de flexibilidad y acumulación de stocks. (11)

#### **1.5.7. PROPIEDADES FÍSICAS, FÍSICO-QUÍMICAS Y BIOLÓGICAS DE LOS PRODUCTOS A LIMPIAR.**

Este apartado responde a la pregunta ¿Qué sustancias hemos de eliminar con la limpieza?

Básicamente son los componentes de la fórmula, sus productos de descomposición y en el caso de utilizar detergentes, los componentes de los mismos. Es importante conocer la solubilidad y la toxicidad de estas sustancias. (11)

**TABLA N°4. SOLUBILIDAD DE DIFERENTES SUBSTANCIAS EN AGUA NEUTRA, ÁCIDA O ALCALINA**

<b>Componente</b>	<b>Solubilidad</b>	<b>Dificultad de limpieza</b>
Azúcar	Agua-Soluble	Fácil
Grasa	Agua-Insoluble Álcali-Soluble	Difícil
Proteína	Agua-Insoluble Álcali-Soluble Ácido-Algo soluble	Muy Difícil
Sales minerales	Agua-Variable Ácido-Soluble generalmente	Fácil

Fuente: [http://www.farmaindustrial.com/esp/articulos/archivos/pdf/validación\\_gmp\\_glp/McNeil.pdf](http://www.farmaindustrial.com/esp/articulos/archivos/pdf/validación_gmp_glp/McNeil.pdf).

Para conseguir su composición y eliminación no es necesario recurrir obligatoriamente a su disolución con disolventes orgánicos. Puede utilizarse agua a presión (energía mecánica), y/o temperaturas moderadamente altas (energía térmica) y/o detergentes adecuados (energía química). Si se utilizan detergentes hay que asegurarse de su fácil eliminación por enjuagado posterior con agua. (42)

#### **1.5.7.1. Actividad y toxicidad**

Los niveles de aceptación de residuos de contaminantes dependen de su actividad o toxicidad. Los niveles permitidos de contaminantes muy activos son más bajos que en el caso de contaminantes poco activos. Por lo general el contaminante más activo es el principio activo del medicamento y se toma la dosis terapéutica como referencia de actividad, aceptándose una contaminación en el producto fabricado posteriormente igual a una fracción determinada de dicha dosis. (10)

Si el contaminante es el producto de limpieza se puede tomar como referencia la toxicidad de mismo, aceptándose una contaminación en el producto fabricado posteriormente igual a una fracción determinada de la DL<sub>50</sub>. (10)

### 1.5.8. FACTORES RELACIONADOS CON LOS AGENTES DE LIMPIEZA Y FORMA DE UTILIZACION DE LOS MISMOS

Los agentes de limpieza son los productos que se utilizan en las etapas de prelavado, lavado y enjuague final. (30)

#### 1.5.8.1. Diferentes tipos de agua y vapor

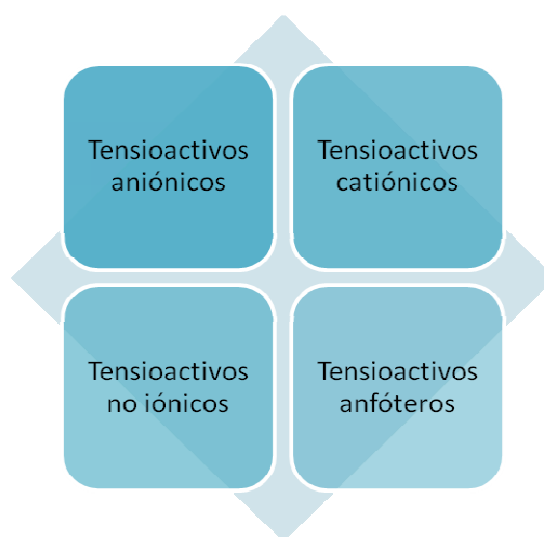
Siempre que sea posible se limpiará con agua: Agua sola, agua a presión, agua más temperatura, vapor de agua, agua más álcali o agua más ácido. Es imprescindible el control químico y microbiológico de las diferentes clases de agua y vapor. (30)

#### 1.5.8.2. Detergentes

Cuando el agua o agua más vapor no den resultados satisfactorios es necesario utilizar detergentes comerciales. El uso de detergentes también reduce la cantidad de agua necesaria para conseguir el nivel de limpieza deseado. Los detergentes contienen productos tensioactivos, preferiblemente de bajo poder espumante que actúan por un triple mecanismo: humectación de los residuos de suciedad que “aceptan” agua; rotura del residuo y emulsificación de las partículas de suciedad en forma de gotas de emulsión; mantenimiento del residuo suspendido en agua sin agregarse y depositarse en otras partes del equipo. Esta triple acción, humectante, emulsionante y dispersante (o estabilizante) es la que caracteriza un buen sistema detergente. (30)

##### 1.5.8.2.1. Clasificación de los Tensioactivos

Químicamente los tensioactivos son moléculas con una parte hidrófila y otra lipófila. Según la carga eléctrica de la parte lipófila en solución acuosa se clasifican como:



**FIGURA No. 5 CLASIFICACION DE LOS TENSIOACTIVOS**

Los tensioactivos son moléculas con una parte hidrófila y otra lipòfila. Según la carga eléctrica de la parte lipòfila en solución acuosa se clasifican en:

- **TENSIOACTIVOS ANIONICOS:** si la carga eléctrica presente en el grupo hidrófilo es negativa
  - **TENSIOACTIVOS CATIONICOS:** posee una carga eléctrica neta positiva en su parte hidrófila
  - **TENSIOACTIVOS NO IONICOS:** Este tipo de sustancias son moléculas que no poseen carga eléctrica neta
- (30)

### **1.5.8.3. Detergentes comerciales**

Los preparados comerciales de detergentes contienen uno o más tensioactivos y además, pueden contener:

- Alcalis o ácidos inorgánicos y orgánicos.
- Secuestrantes que complejan metales divalentes y trivalentes: EDTA, ácido cítrico, polifosfatos, gluconatos, pirofosfatos, etc.
- Dispersantes para evitar la redeposición de la suciedad acumulada: hidroximetilcelulosa (HMC), carboximetilcelulosa (CMC), etc.
- Otros aditivos: enzimas, antiespumantes, protectores de corrosión (silicatos, compuestos nitrogenados orgánicos), etc.

- Si bien se pueden utilizar los de uso domestico, se recomienda utilizar productos industriales fabricados o distribuidos por empresas especializadas que proporcionen información sobre:
  - Aprobación para uso alimentario.
  - Seguridad y toxicidad. Condiciones y concentración de uso. Acciones en accidentes, antagonismos.
  - Composición (por lo menos cualitativa) y compromiso de aviso al cliente cambios en la misma. (30)

#### **1.5.8.3.1. Clasificación de los detergentes comerciales**

- Detergentes alcalinos
- Detergentes neutros (pH 7)
- Detergentes ácidos (pH 4-5)
- Detergentes decapantes (pH 14) o detartrantes (pH 1)
- Detergentes alcalino-oxidantes
- Detergentes enzimáticos
- Detergentes desinfectantes
- Otros productos de limpieza especiales. Entre otros existen en el mercado productos de limpieza que eliminan endotoxinas, siendo interesantes para la producción parenteral. (30)

#### **1.5.8.4. Desinfectantes**

Son agentes de sanitización (limpieza microbiologica). Se aplican sobre superficies que previamente han sido limpiadas al objeto de mantenerlas libres de microorganismos indeseables. Los más utilizados son: halógenos clorados, halógenos yodados, aldehídos, alcoholes, fenoles, tensioactivos aniónicos o catiónicos y peróxidos. (30)

### 1.5.8.5. Disolventes

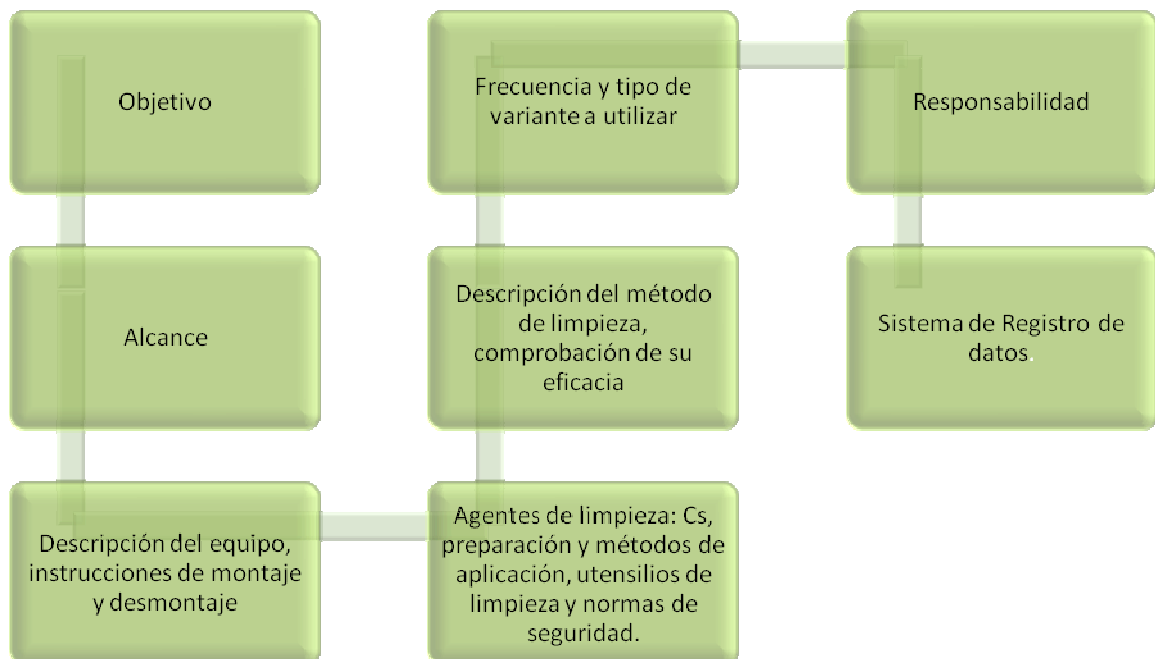
Los disolventes polares (etanol, isopropanol, metanol, glicoles) se utilizan solos o mezclados con agua y otros componentes para eliminar los residuos mas polares. Los disolventes apolares (clorofluorocarbonos, metiletilcetona, diclorometano, heptano, etc.) eliminan los residuos apolares. (30)

### 1.5.8.6. Otros medios auxiliares

El aire comprimido y el vacio pueden participar en el proceso de limpieza de los equipos, especialmente en los procesos de secado final. Su calidad química y microbiológica se monitoriza regularmente. (30)

## 1.6. LOS SOPs DE LIMPIEZA, DESCRIPCION

El SOP de limpieza de un equipo es el documento que explica el “modus operandi” seguir por los operarios encargados de la misma. (35)



**FIGURA No. 6 PARTES DE QUE CONSTA UN SOP DE LIMPIEZA**



Las partes de un SOP de limpieza son objetivo, alcance, descripción del equipo, frecuencia, descripción del método, agentes de limpieza, responsabilidad, y el sistema de registro de datos. Debe estar redactado de forma clara e inteligible, con conclusión de todas las etapas en el orden correcto, desde la preparación de los agentes de limpieza hasta la emisión de la etiqueta de “LIMPIO” pasando por la ejecución propiamente dicha de la limpieza. La situación óptima desde el punto de vista de las BPM es que exista un método único de limpieza para cada equipo. Cuando no es posible y existen diferentes procedimientos de limpieza, debe quedar perfectamente establecido en que casos y para que productos se puede aplicar cada uno de ellos. (32)

#### 1.6.1. PROTOCOLO

Es un conjunto de instrucciones por escrito, cuyo alcance es mayor que el de un instructivo de trabajo. Los I.T. son las instrucciones detalladas por escrito para el desarrollo de una o varias actividades a cumplirse durante el proceso dentro de la empresa, sea este proceso productivo o no. Por el contrario un protocolo 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. (38)

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 cómo se analizarán los resultados y facilitan criterios de aceptación determinados con anterioridad para extraer las conclusiones. (14)

Los protocolos de validación son importantes para asegurar que se recaben pruebas documentadas a fin de demostrar que un equipo, un sistema, un proceso o un método se desempeñan uniformemente en conformidad con el nivel especificado. (14)

### 1.6.1.1. Contenido de un protocolo de validación:

**Encabezado:** (constará en todas las páginas)

- Tipo de documento (Protocolo de Validación)
- Número (Codificación)
- Título (Del producto, proceso, equipo, etc.)
- Área: (Área de aplicación)
- Vigencia: (Fecha a partir de la cual es válido)
- Edición: (Reimpresión por modificación o actualización de procesos)
- Reemplaza a: (Fecha o código del que reemplaza)
- Pág.: # de # + # Anexo(s) (# parcial de un total de páginas + # de anexos junto a la palabra anexo (s).) (14)

### **Cuerpo**

- Índice
- Aprobación del protocolo (Firmas/fecha de Operaciones, Aseguramiento de Calidad)
- Objetivo
- Alcance: Especifica con suficiente detalle cómo será conducido el proceso de validación y qué equipos, áreas y materiales están involucrados.
- Responsabilidades: Quiénes son responsables de ejecutarlo, revisar y aprobar la documentación
- Procedimiento:
- Criterios de aceptación: Junto con sus límites que son especificados según el equipo o el producto, deben ser designados basados en los requerimientos de cada uno. (14)

## 1.6.2. REPORTE DE VALIDACION

Un reporte de Validación debe ser preparado al concluir un estudio de validación. El Reporte de Validación es un documento que reúne los datos, tablas, estudio estadístico completo, resultados, evaluación, conclusiones y el status de la validación. Cualquier desviación del protocolo debe ser anotada y explicada en el resumen del reporte. (14)

El reporte debe ser aprobado por jefes de las áreas que participaron en el estudio, sus firmas certifican que su contribución es completa y exacta. El reporte de Validación tiene que ser finalmente aprobado por el comité de Validación formado por Operaciones, Aseguramiento de Calidad y Producción. (14)

Las actividades de la Validación pueden ser consideradas funcionalmente completas cuando todos los datos han sido generados, revisados y encontrados aceptables. Esta determinación puede ser documentada en una notificación de aprobación preliminar, liberando el proceso antes del uso oficial. La preparación y aprobación del reporte final de validación es un requerimiento administrativo, el cual debe ser conocido pero no tiene que restringir el uso del proceso. La emisión de la notificación de aprobación no obvia el requerimiento de tener completo un reporte de validación, tan solo documenta la aceptabilidad del proceso y permite el uso del proceso mientras el reporte de validación está siendo completado. (14)

### 1.6.2.1. Contenido de un reporte de validación:

**Encabezado:** (constará en todas las páginas)

- Tipo de documento (Reporte de Validación)
- Número (Codificación del protocolo al que corresponda el reporte)
- Título (Del producto, proceso, equipo, etc.)
- Pág.: # de # + # Anexo(s): (# parcial de un total de páginas + # de anexos junto a la palabra anexo (s).)

### **Cuerpo:**

- Índice
- Aprobación del reporte: (Firma/fecha de Jefe de Validación, Jefe de área involucrado, Aseguramiento de Calidad, Operaciones)
- Descripción: Hacer referencia al protocolo, detallar los pasos críticos, parámetros y criterios de aceptación.
- Resumen de resultados: Un resumen de todos los resultados obtenidos en procesos y en producto final. Los resultados deben ser comparados con los valores esperados.
- Desviaciones: Todas las desviaciones y cambios ocurridos durante la validación deben ser revisados y comentados en el reporte, por ej. los resultados OOS deben ser objeto de investigación según el I.T. aplicable.
- Conclusiones: La decisión de aprobado o rechazado se determina después de que todas las actividades se han completado, incluyendo cualquier acción correctiva y repeticiones.
- Recomendaciones: Deben ser hechas basadas en la experiencia de la validación de lotes. Se deben especificar límites, frecuencias de ensayo y acciones a ser tomadas en el caso de que excedan los límites de aceptación. (14)

### **1.7. CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA EFICACIA (HPLC)**

Es un tipo de cromatografía en columna utilizada frecuentemente en bioquímica y química analítica. También denominada a veces **Cromatografía líquida de alta presión** o *High pressure liquid chromatography* (HPLC), aunque esta terminología se considera antigua y está en desuso. El HPLC es una técnica utilizada para separar los componentes de una mezcla basándose en diferentes tipos de interacciones químicas entre las sustancias analizadas y la columna cromatográfica. (6)

En la *HPLC isocrática* el compuesto pasa por la columna cromatográfica a través de la fase estacionaria (normalmente, un cilindro con pequeñas partículas redondeadas con ciertas características químicas en su superficie) mediante el bombeo de líquido (fase móvil (f.m)) a alta presión a través de la columna. La muestra a analizar es introducida en

pequeñas cantidades y sus componentes se retrasan diferencialmente dependiendo de las interacciones químicas o físicas con la fase estacionaria (f.e) a medida que adelantan por la columna. El grado de retención de los componentes de la muestra depende de la naturaleza del compuesto, de la composición de la f.e y de la f.m. El tiempo que tarda un compuesto a ser eluido de la columna se denomina tiempo de retención (t.r) y se considera una propiedad identificativa característica de un compuesto en una determinada f.m y estacionaria. La utilización de presión en este tipo de cromatografías incrementa la velocidad lineal de los compuestos dentro la columna y reduce así su difusión dentro de la columna mejorando la resolución de la cromatografía. Los disolventes más utilizados son el agua, el metanol y el acetonitrilo. El agua puede contener tampones, sales, o compuestos como el ácido trifluoroacético, que ayudan a la separación de los compuestos. (28)

Una mejora introducida a la técnica de HPLC descrita es la variación en la composición de la f.m durante el análisis, conocida como *elución en gradiente*. Un gradiente normal en una cromatografía de fase reversa puede empezar a un 5% de acetonitrilo y progresar de forma lineal hasta un 50% en 25 min. El gradiente utilizado varía en función de la hidrofobicidad del compuesto. El gradiente separa los componentes de la muestra como una función de la afinidad del compuesto por la f.m utilizada respecto a la afinidad por la f.e. Por ejemplo, utilizando un gradiente agua/acetonitrilo los compuestos más hidrofílicos eluirán a mayor concentración de agua, mientras que los compuestos más hidrofóbicos eluirán a concentraciones elevadas de acetonitrilo. A menudo, hace falta realizar una serie de pruebas previas por tal de optimizar el gradiente de forma que permita una buena separación de los compuestos. (28)

### 1.7.1. TIPOS DE CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA

- Cromatografía de Partición.
- Cromatografía de Adsorción
- Cromatografía Iónica
- Cromatografía de Exclusión (29)

### 1.7.2. TÉRMINOS EMPLEADOS EN CROMATOGRAFÍA

- ANALITO es la sustancia que se va a separar durante la cromatografía. (28)
- CROMATOGRAFÍA ANALÍTICA se emplea para determinar la existencia y posiblemente también la concentración de un analito en una muestra. (28)
- CROMATOGRAFÍA es el método físico de separación en el cual los componentes que se van a separar se distribuyen entre dos fases, una de las cuales es estacionaria (f.e) mientras la otra (la f.m) se mueve en una dirección definida. (28)
- CROMATOGRAFÍA PREPARATIVA se usa para purificar suficiente cantidad de sustancia para un uso posterior, más que para análisis. (28)
- CROMATÓGRAFO es el equipo que permite una separación sofisticada. Por ejemplo, un cromatógrafo de gases o un cromatógrafo de líquidos. (28)
- CROMATOGRAMA es el resultado gráfico de la cromatografía. En el caso de separación óptima, los diferentes picos o manchas del cromatograma se corresponden a los componentes de la mezcla separada. (28)
- DISOLVENTE es toda sustancia capaz de solubilizar a otra, y especialmente la fase líquida móvil en cromatografía de líquidos. (28)
- EFLUENTE es la fase móvil que atraviesa la columna. (28)
- FASE ENLAZADA es una fase estacionaria que se une de forma covalente a las partículas de soporte o a las paredes internas de la columna. (28)

- FASE ESTACIONARIA es la sustancia que está fija en una posición en el procedimiento de la cromatografía. Un ejemplo es la capa de sílica en la cromatografía en capa fina. (28)
- FASE INMOVILIZADA es una fase estacionaria que está inmovilizada sobre partículas de soporte, o en la pared interior del tubo contenedor o columna. (28)
- FASE MÓVIL es la fase que se mueve en una dirección definida. Puede ser un líquido (cromatografía de líquidos o CEC), un gas (cromatografía de gases) o un fluido supercrítico (cromatografía de fluidos supercríticos). La fase móvil consiste en la muestra que está siendo separada/analizada y el disolvente, que se mueven por el interior de la columna. En el caso de la cromatografía líquida de alta resolución, HPLC, la fase móvil es un disolvente no-polar como el hexano (fase normal) o bien algún disolvente polar (cromatografía de fase reversa) y la muestra que va a ser separada. La fase móvil se mueve a través de la columna de cromatografía (fase estacionaria) de forma que la muestra interacciona con la fase estacionaria y se separa. (28)
- MUESTRA es la materia que va a ser analizada en la cromatografía. Puede consistir en un simple componente o una mezcla de varios. Cuando la mezcla es tratada en el curso del análisis, la fase o fases que contienen los analitos de interés es llamada igualmente *muestra* mientras el resto de sustancias cuya separación no resulta de interés es llamada *residuo*. (28)
- SERIE ELUOTRÓPICA es una lista de disolventes clasificados según su poder de dilución. (28)
- SOLUTO es cada uno de los componentes de la muestra que va a ser separado. (28)

- **TIEMPO DE RETENCIÓN** es el tiempo característico que tarda un analito particular en pasar a través del sistema (desde la columna de entrada hasta el detector) bajo las condiciones fijadas. (28)

### 1.7.3. PARÁMETROS

**1.7.3.1. Diámetro interno:** El diámetro ( $\emptyset$ ) interno de una columna de HPLC es un aspecto crítico que determina la cantidad de muestra que se puede cargar a la columna y también influye en su sensibilidad. Las columnas de diámetro interno más grande ( $>10$  mm) se utilizan normalmente en la purificación de compuestos para su utilización posterior. En cambio, las columnas de diámetro interno menor (4-5 mm) se utilizan en el análisis cuantitativo de las muestras, y se caracterizan por el aumento la sensibilidad y la minimización del consumo de disolventes que conllevan. Estas columnas se suelen denominar columnas de rango analítico y normalmente están asociadas a un detector UV-VIS. Aparte, existen otros tipos de columnas, como las de tipo capilar, con un diámetro inferior a 0.3 mm, utilizadas principalmente en espectrometría de masas. (29)

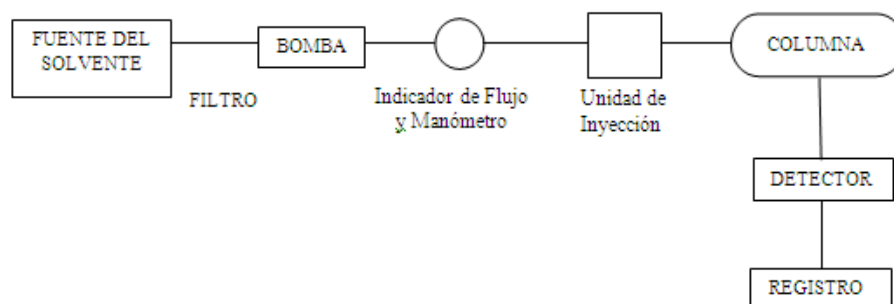
**1.7.3.2. Medida de las partículas:** La mayoría de HPLC tradicionales se realizan con una f.e unida al exterior de partículas esféricas de silica. Estas partículas pueden tener diferentes medidas, siendo las de  $5\ \mu\text{m}$  de diámetro las más utilizadas. Partículas más pequeñas ofrecen una mayor superficie y una mejor separación, pero la presión que se requiere por obtener una velocidad lineal óptima aumenta de forma inversamente proporcional al cubo del diámetro de la partícula. Esto significa que disminuir la medida de las partículas a la mitad, aumentaría la resolución de la columna, pero a la vez, aumentaría la presión necesaria en un factor de ocho. (29)

**1.7.3.3. Tamaño de poro:** Muchas fases estacionarias son porosas para proporcionar una mayor superficie. Los poros pequeños proporcionan una mayor superficie mientras que los poros de mayor medida proporcionan una cinética mejor, especialmente para los compuestos de tamaño más grande; por ejemplo, una proteína que sea ligeramente más



pequeña que el tamaño de los poros puede entrar, pero difícilmente saldrá con facilidad. (29)

**1.7.3.4 Presión de la bomba:** La presión de las bombas es variable según el modelo y fabricante, pero su rendimiento se mide en su habilidad para generar un flujo constante y reproducible. La presión puede lograr valores de hasta 40 MPa (o unas 400 atm). Los aparatos más modernos de HPLC incorporan mejoras para poder trabajar a presiones más altas y, por lo tanto, poder utilizar partículas de tamaño más pequeño en las columnas ( $< 2 \mu\text{m}$ ). Estos nuevos aparatos, denominados *Ultra Performance Liquid Chromatography* (UPLC) pueden trabajar con valores de hasta 100 MPa de presión (unas 1000 atm). (29)



**FIGURA No. 7 DIAGRAMA DE UN CROMATOGRFO HPLC**

Un Instrumento de HPLC consta de una bomba de alta presión y una fuente para proporcionar la f.m o liquido de arrastre, una columna empacada con una f.e de alta eficiencia y un detector al final de la línea que interpreta la señal de los diferentes componentes en la salida. (15)

La Fuente del solvente contiene la f.m que arrastra la muestra. Puede ser una mezcla de solventes orgánicos, una solución reguladora (buffer), o una mezcla acuosa-orgánica, que se inyecta a la columna mediante la bomba que trabaja a alta presión, hasta de 200 atm, equivalentes a  $2 \times 10^7 \text{Pa}$  (Pascal).

La muestra se inyecta a la columna en la unidad de inyección y de allí es arrastrada por el liquido que va a alta presión. (15)

La columna se fabrica de acero inoxidable o en vidrio, con un diámetro de 6 cm y unos 25 cm de longitud. Se les empaca una fase estacionaria que contiene partículas que pueden ser sílicas de 3 a  $10\mu\text{m}$  de diámetro ( $1\mu\text{m}=10^{-6}\text{m}$ ). (15)

El detector se encarga de registrar la f.m emergente de la columna y emite una señal eléctrica (en milivoltios, mV) que es proporcional a alguna propiedad de la f.m con sus solutos, como por ejemplo la Concentración (Cs). La separación de los componentes la determina la diferencia en la capacidad de adsorción de cada uno de ellos por la f.e. Mediante este procedimiento pueden separarse mezclas de sustancias orgánicas, de sustancias iónicas y de unas y otras al mismo tiempo. (15)

## **CAPITULO II**

### **2. PARTE EXPERIMENTAL**

#### **2.1. LUGAR DE LA INVESTIGACIÓN**

La investigación se llevó a cabo en la Industria Farmacéutica BETAPHARMA S.A. de la Ciudad de Quito.

La Empresa presta servicios de fabricación tanto para el mercado nacional como para mercados internacionales, las instalaciones permiten la manufactura de las siguientes formas farmacéuticas que contienen Betalactámicos (Penicilinas y Cefalosporinas): Polvos inyectables estériles, Polvos para reconstituir, Suspensiones Orales, Cápsulas y Tabletas.

Trabaja acorde a los procedimientos de cada cliente, cumpliendo con las normas B.P.M. existentes. Bajo especificaciones de las autoridades locales responsables (Ministerio de Salud) y de la OMS (Organización Mundial de la Salud).

Tiene una planta de 1000 m<sup>2</sup>, esta infraestructura fue construida cumpliendo todas las normas necesarias para la producción de productos Betalactámicos.

## **2.2. MATERIALES, EQUIPOS Y REACTIVOS**

### **2.2.1. MATERIAL DE LABORATORIO Y OTROS**

Balones Aforados con tapa de 50, 100, 250 mL

Columnas RP18 (12.5 cm largo 5 $\mu$ )

Espátula

Filtros de Membrana

Filtros de Membrana 0.45 $\mu$  (Muestra)

Frascos Ámbar

Jeringas 10 mL

Matraz Erlenmeyer

Piseta o Frasco Lavador

Tubos de Ensayo

Vasos de Precipitación de 100, 250 mL.

Viales para HPLC

Guantes, Mascarilla

Hisopos

Papel Aluminio

Esféro Azul

Calculadora

Cuaderno de Validación N°1

### **2.2.2. EQUIPOS**

Balanza Analítica

Envasadora de Polvos Mateer Burt

Equipo de Filtración

HPLC

Potenciómetro

Purificador de Agua

Ultrasonido

### 2.2.3. MATERIA PRIMA Y REACTIVOS

Amoxicilina y estándar

Acetonitrilo

Agua Desmineralizada

Fosfato Monobásico de Potasio

Hidróxido de Potasio

### 2.3. FASE DE LABORATORIO

Validación del Método de Limpieza de la Envasadora de Polvos Mateer Burt para fabricación de Amoxicilina BETAPHARMA S.A.

#### 2.3.1. DISEÑO EXPERIMENTAL

En el experimento se trabajó con cinco puntos críticos en la máquina (A: Envase de Polvos, B: Tolva Superior, C: Tolva Inferior, D: Banda, y E: Selladora).

T= Determinaciones por Triplicado (T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub>)

Lote Control: (Toma de la Muestra antes de la Producción de Amoxicilina) = L

Lote 1: Toma de muestra después de la limpieza de la primera Producción) = M

Lote 2: Toma de muestra después de la limpieza de la segunda Producción) = N

**TABLA No. 5 FACTOR EN ESTUDIO, TRATAMIENTOS EN LOTES**

L	ALT <sub>1</sub>	ALT <sub>2</sub>	ALT <sub>3</sub>
	BLT <sub>1</sub>	BLT <sub>2</sub>	BLT <sub>3</sub>
	CLT <sub>1</sub>	CLT <sub>2</sub>	CLT <sub>3</sub>
	DLT <sub>1</sub>	DLT <sub>2</sub>	DLT <sub>3</sub>
	ELT <sub>1</sub>	ELT <sub>2</sub>	ELT <sub>3</sub>
M	AMT <sub>1</sub>	AMT <sub>2</sub>	AMT <sub>3</sub>
	BMT <sub>1</sub>	BMT <sub>2</sub>	BMT <sub>3</sub>
	CMT <sub>1</sub>	CMT <sub>2</sub>	CMT <sub>3</sub>
	DMT <sub>1</sub>	DMT <sub>2</sub>	DMT <sub>3</sub>
	EMT <sub>1</sub>	EMT <sub>2</sub>	EMT <sub>3</sub>
N	ANT <sub>1</sub>	ANT <sub>2</sub>	ANT <sub>3</sub>
	BNT <sub>1</sub>	BNT <sub>2</sub>	BNT <sub>3</sub>
	CNT <sub>1</sub>	CNT <sub>2</sub>	CNT <sub>3</sub>
	DNT <sub>1</sub>	DNT <sub>2</sub>	DNT <sub>3</sub>
	ENT <sub>1</sub>	ENT <sub>2</sub>	ENT <sub>3</sub>

## 2.3.2. UNIDAD EXPERIMENTAL

QUÍMICA: Lote de Amoxicilina

FÍSICA: Puntos Críticos del Equipo (Envasadora Mateer Burt)

## 2.3.3. TIPO DE DISEÑO EXPERIMENTAL:

Diseño con Post-Prueba y Control antes y después de la Producción.

## 2.3.4. PROTOCOLO EXPERIMENTAL

### 2.3.4.1. Técnicas a seguir para la Validación de Limpieza

#### 2.3.4.1.1. Título: Control organoléptico y visual del equipo

### 1. OBJETIVO

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

### 2. ALCANCE

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

### 3. RESPONSABILIDADES

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

### 4. PROCEDIMIENTO

Este tipo de control es un procedimiento básico de las buenas prácticas de manufactura (BPM) y es utilizado para detectar contaminación ya sea del principio activo o del agente

de limpieza. Una vez que las superficies de los equipos de manufactura hayan sido limpiadas conforme a los I.T de rutina compruebe la presencia de materia extraña mediante los siguientes sistemas.

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

Puede utilizar estos ítems cuando la superficie limpia esté completamente seca o todavía húmeda, enfatice en las áreas desarmables del equipo.

Para detectar la presencia del agente de limpieza observe si hay formación de espuma en el agua del lavado final.

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

## **5. ESPECIFICACIONES**

No deberá observarse ninguna cantidad de residuo o capa en la superficie de los equipos una vez concluida la limpieza. Según el tipo de residuo la sensibilidad de una determinación visual oscila entre 400 y 2000 ug/100cm<sup>2</sup>. No deberá observarse la formación de espuma en el agua del lavado final.

## **6. REGISTROS**

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

## **7. REFERENCIAS**

[http://www.fda.gov/ora/inspect\\_ref/igs/valid.html](http://www.fda.gov/ora/inspect_ref/igs/valid.html)

### **2.3.4.1.2. TITULO: Elaboración el Lote Piloto de Amoxicilina pps.**

#### **1. OBJETIVO**

Elaborar un lote piloto de Amoxicilina 250 mg/5mL polvo para suspensión oral x 60 mL para usar esta molécula como referencia en el análisis de las muestras para la Validación del Método de limpieza.

#### **2. ALCANCE**

Este procedimiento debe ser empleado en el área de suspensiones betalactámicos con el fin de validar los procedimientos de limpieza luego de la fabricación del polvo para suspensión de Amoxicilina u otro principio activo o agente de limpieza.

#### **3. RESPONSABILIDADES**

El personal que se encarga de la producción del polvo para suspensión de Amoxicilina empezando por el Jefe de Producción, luego el personal de pesado y envasado, y finalmente el Jefe de Control de Calidad que se asegura de que el procedimiento sea adecuado y cumpla con las exigencias de las Buenas Prácticas de Manufactura.

#### **4. REQUERIMIENTOS**

##### **MATERIALES**

- Fundas plásticas
- Espátula
- Balanza
- Envasadora de polvos Mateer Burt
- Mezcladora de polvos

##### **REACTIVOS Y SUSTANCIAS**

- |                           |         |
|---------------------------|---------|
| • Benzoato de sodio       | 0.098 g |
| • Colorante Rojo N°40 FDC | 0.001 g |
| • Goma Xanthan            | 0.299 g |
| • Syloid 63 FP            | 0.220 g |



- Sabor Fresa Polvo 52160 APL 0.158 g
- Citrato trisódico dihidrato 0.357 g
- Azúcar Micropulverizada 30.693 g

## **5. PROCEDIMIENTO**

- Se toma la materia prima del lugar de almacenado y se lleva a la sala de pesas.
- Se pesa las cantidades adecuadas de cada materia prima necesaria para elaborar un lote del polvo para suspensión de Amoxicilina.
- Cada materia prima es colocada en las fundas etiquetadas respectivamente, luego son llevadas a la sala de mezclado de producto.
- Se coloca el contenido de cada funda dentro del tambor de mezclado y se enciende el mezclador durante el tiempo necesario para obtener una mezcla homogénea.
- Una vez terminado este proceso se coloca la mezcla en un tambor bien cerrado y se lo traslada a la sala de envasado.
- Luego de encender y calibrar la máquina se coloca el producto en la tolva y se comienza a envasar
- Finalmente se obtiene el producto terminado.

## **6. ESPECIFICACIONES**

Para la elaboración del lote piloto de Amoxicilina el peso debe ser exacto y del producto final solo pueden variar con el  $\pm 5\%$ .

## **7. REGISTROS**

Las personas encargadas de la producción deberán llevar un registro de los pesos del producto terminado cada media hora, los demás datos de la elaboración del lote se anotan en el Protocolo de elaboración por los operarios responsables, para posteriormente ser revisados por el Jefe de producción y luego archivados.

## **8. REFERENCIAS**

[http://www.fda.gov/ora/inspect\\_ref/igs/valid.html](http://www.fda.gov/ora/inspect_ref/igs/valid.html)

### **2.3.4.1.3. TITULO: Muestreo directo de la superficie o Técnica del Swab**

#### **1. OBJETIVO**

Establecer un procedimiento de limpieza que permita remover y recoger muestras residuales de Amoxicilina de la superficie del equipo Envasadora Mateer Burt basándose en la técnica del Swab para su posterior análisis en el laboratorio de Control de Calidad.

#### **2. ALCANCE**

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

#### **3. RESPONSABILIDADES**

Operador: responsable de realizar la limpieza del equipo como indica el I.T.

Analista: responsable de realizar el muestreo de las superficies de los puntos críticos del equipo.

Documentación: se encargara de la distribución y archivo del presente

#### **4. REQUERIMIENTOS**

Equipos a ser muestreados: aplica a la Envasadora de polvos Mateer Burt

MARCA	Mateer Burt
MODELO	3910
NUMERO DE SERIE	806960
CAPACIDAD	25 Kg.

#### **Materiales**

- Hisopo de madera
- Marcador
- Tubos de ensayo
- Planchas de cartulina o cartón con una superficie hueca de 25cm<sup>2</sup>
- Papel aluminio
- Diluyente (agua)

## 5. PROCEDIMIENTO

### PRE-REQUISITOS PARA LA TOMA DE MUESTRA

- Se determina las zonas que se va a evaluar en el equipo Mateer Burt (Puntos Críticos) y son: Envase de polvos, Tolva parte superior, Tolva parte inferior, Banda y Selladora
- Se realizan planchas de cartón cartulina de 25 cm<sup>2</sup> (5cm x 5cm), con una superficie hueca en el, para poder realizar el muestreo. Estas planchas son elaboradas con papel aluminio
- La preparación del Diluyente es: Se disuelve 13.6 g de fosfato monobásico de potasio (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) en 2000 mL de agua, y se ajusta con una solución de hidróxido de potasio al 45% (w/w) a pH de 5.0 ± 0.1.
- El número necesario de tubos de ensayo son 10 (debido a que son 5 puntos críticos pero se toma por duplicado la muestra), más 3 tubos para la obtención del factor de recuperación. Estos tubos son previamente rotulados.

### TOMA DE MUESTRAS EN EL EQUIPO MATEER BURT

- Se añade a cada uno de los tubos 5 mL de disolvente, se coloca un hisopo en cada tubo y se rotula.
- Sobre la superficie de cada punto crítico se coloca una plancha hueca de aluminio (25 cm<sup>2</sup>)
- Se pasa el hisopo humedecido con diluyente por el agujero de la plancha (se elige 3 direcciones y se hacen 10 pasadas por cada dirección)
- Después de haber tomado la muestra se coloca el hisopo en el tubo correspondiente y se tapa
- Se analizan las muestras por el método USP N° 28 ya empleado para la Validación
- En el HPLC son inyectadas las muestras, y estándares.

## **6. ESPECIFICACIONES**

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

Seleccionar adecuadamente el solvente de recolección, este debe solubilizar fácilmente al componente residual asegurando una completa remoción de la superficie de los equipos, este dependerá del tipo de residuo a determinar.

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

## **7. REGISTROS**

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

## **8. REFERENCIAS**

[http://www.fda.gov/ora/inspect\\_ref/igs/valid.html](http://www.fda.gov/ora/inspect_ref/igs/valid.html)

#### **2.3.4.1.4. TITULO: Análisis de Residuos de Detergente mediante Conductividad**

##### **1. OBJETIVO**

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

##### **2. ALCANCE:**

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

##### **3. RESPONSABILIDADES**

**JEFE DE ASEGURAMIENTO DE CALIDAD:** Determina la necesidad de validar el método de limpieza en esta máquina; Designa a la persona responsable de la Validación; Revisa y aprueba el presente instructivo, así como el reporte protocolario.

**ANALISTA DE CONTROL DE CALIDAD:** Se encargará de la toma de muestras

**OPERADORES:** Serán los encargados de la limpieza de la maquina

**DOCUMENTACIÓN:** Encargado de de la distribución y archivo del presente informe.

##### **4. REQUERIMIENTOS**

###### **Equipos**

Conductímetro

###### **Materiales**

Agua de enjuague (muestra)

Agua para lavado de la maquina (blanco)

Vaso de precipitación de 500 mL

##### **5. PROCEDIMIENTO:**

Tomar 250 ml de agua del último enjuague de la máquina y 250 ml del agua que se utiliza para el lavado de la máquina, tomada directamente de la llave de agua purificada, para ser utilizada como blanco.

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

## **6. ESPECIFICACIONES**

Se utilizara como valor limite 20ppm, este se puede reducir como factor de seguridad

## **7. REGISTROS**

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

## **8. REFERENCIAS**

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

### **2.3.4.1.5. TITULO: Análisis químico de residuos de Amoxicilina**

#### **1. OBJETIVO**

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

#### **2. ALCANCE**

El presente Instructivo de Trabajo debe ser aplicado cuando se requiera cuantificar trazas residuales de Amoxicilina con el fin de validar procedimientos de limpieza.

#### **3. RESPONSABILIDADES**

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

#### **4. REQUERIMIENTOS**

##### **Equipos**

- HPLC
- Balanza Analítica

##### **Materiales**

- Balones aforados de 25, 50, 100, 250 y 1000 mL

##### **Sustancias**

- $\text{KH}_2\text{PO}_4$  0.01M
- Acetonitrilo

#### **5. PROCEDIMIENTO**

##### **2.3.4.1.5.1. CONDICIONES CROMATOGRÁFICA:**

Fase móvil: Tampón Fosfato pH=5.0: Acetonitrilo (96: 40)

Columna: Lichrospher 100 RP 18, 12.5 cm, 5 $\mu$

Flujo: 1,5 ml/min

Detector: 230 nm

Vol. Inyección: 20 µl

La desviación estándar relativa para inyecciones sucesivas del estándar no debe ser mayor que el 5.0%.

#### 2.3.4.1.5.2. TAMPÓN FOSFATO PH=5.0

Disolver 13.6 g de fosfato monobásico de potasio (KH<sub>2</sub>P0<sub>4</sub>) en 2000 mL de agua, y ajuste con una solución de hidróxido de potasio al 45% (w/w) a pH de 5.0 ± 0.1.

#### 2.3.4.1.5.3. FASE MÓVIL

Prepare una adecuada fase filtrada y desgasificada de la mezcla de Tampón Fosfato pH=5.0: Acetonitrilo (96:4). Disminuya la concentración de acetonitrilo para incrementar el tiempo de retención de la amoxicilina.

#### 2.3.4.1.5.4. PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN ESTÁNDAR

Pesar 25 mg de estándar de referencia de amoxicilina en un balón aforado de 50 ml, (o el equivalente de Amoxicilina trihidrato), adicionar 15 ml de Tampón Fosfato pH=5.0, agitar, sonicar hasta completa disolución y aforar a volumen con la solución Tampón. Tomar 10 mL de la solución y llevar a 50 mL con diluyente. Filtre las soluciones por tamaño de poro de 0.45 µm. Concentración aproximada de 0.1 mg/ml

## 6. ESPECIFICACIONES

Usar la solución estándar tan pronto sea preparada.

Para la determinación de la concentración de Amoxicilina se utilizara la siguiente fórmula:

$$Cs = \left( \frac{mg}{25cm^2} \right)$$
$$= \frac{Area\ Muestra}{Area\ Estandar} \times \frac{Peso\ Est\ (mg)}{50\ mL} \times \frac{10\ mL}{50\ mL} \times \frac{Calculo\ del\ contenido\ de\ agua\ y\ potencia}{100} \times \frac{5\ mL}{25cm^2}$$



Para la determinación de la cantidad mínima de Amoxicilina a registrarse se tomara la siguiente formula

$$ARL = \frac{R \times Kg \text{ por lote Amoxicilina} \times \text{Área de muestreo} \times f}{SSA}$$

Donde:

ARL= Nivel Aceptable de Residuos, expresada en mg de producto permitida por cupón o una prueba de superficie del equipo zona (normalmente de 25 cm<sup>2</sup>)

R = Limite Recomendado menor o igual que 1ppm

SSA= Área de la superficie problema del equipo (incluye sólo las superficies compartidas por tanto residuos del producto)

Área de muestreo= área frotada con el hisopo(normalmente 25 cm<sup>2</sup>)

f= Factor de Recuperación del principio activo= porcentaje de recuperación del principio activo dividido por 100

$$ARL = \frac{0.5 \frac{mg}{kg} \times 100 Kg \times 25 \text{ cm}^2 \times 0.7735}{9751.66 \text{ cm}^2}$$

ARL= 0.099 mg de Amoxicilina/25cm<sup>2</sup>

**TABLA N°6. AREAS DE LA SUPERFICIE PROBLEMA DE LOS 5 PUNTOS CRITICOS**

PUNTOS CRITICOS	CALCULO Del AREA	RESULTADO DE ÁREAS cm <sup>2</sup>
Envase de polvos	$b \times h = 23 \times 18 = 414$ $\frac{b \times h}{2} = \frac{23 \times 12.5}{2} = 143.75$	557.75
Tolva grande	$A_L = \pi (R+r) g$ $A_L = \pi (27.75+5.75) 45.9 = 4830.7$	4830.7
Tolva pequeña	$A_L = \pi (R+r) g$ $A_L = \pi (12.3+4.73) 15.14 = 810.01$	810.01
Banda	$b \times h = 110.5 \times 24 = 2652$	2652
Selladora	$2\pi \times \frac{r}{2} (h + \frac{r}{2})$ $2\pi \times 4.25 (29.5 + 4.25) = 901.2$	901.2
Área de la Superficie Problema del Equipo		9751.66

## **7. REGISTRO**

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

## **8. REFERENCIAS**

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

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

### **2.3.4.1.6. TÍTULO: Factor de Recuperación del principio activo ó porcentaje de recuperación del principio activo**

#### **1. OBJETIVO**

Establecer la cantidad de principio activo que se puede recuperar por 25cm<sup>2</sup>, luego de la contaminación de la superficie del equipo con un estándar del mismo principio.

#### **2. ALCANCE**

Este procedimiento debe ser aplicado cuando se requiera cuantificar la cantidad de principio activo que se puede recuperar luego de contaminar una superficie de 25cm<sup>2</sup> con un estándar de la sustancia que se desea estudiar con el fin de determinar si la técnica de recolección es adecuada para el análisis.

#### **3. RESPONSABILIDADES**

El personal encargado de realizar el procedimiento de validación es el responsable de realizar este procedimiento supervisado por el Jefe de Control de Calidad, si no es éste quien realiza el análisis, y quién lo haga debe tener un conocimiento de cómo realizar la contaminación y la recolección.

#### **4. REQUERIMIENTOS**

##### **MATERIALES Y REACTIVOS**

- Hisopos
- Tubos de ensayo
- Gradilla
- Pipetas
- Vaso de precipitación
- Papel aluminio
- Láminas de cartón
- Regla
- Lápiz
- Pera de succión
- Balanza analítica

- Balones aforados de 50mL y 25mL
- Tapones para balón
- Estándar de Amoxicilina
- Tampón Fosfato pH=5.0
- Agua desmineralizada

## 5. PROCEDIMIENTO

- Se elige una zona del mismo material que la superficie del quipo a muestrearse
- Se contamina un área de 25 cm<sup>2</sup> con una solución estándar, gota a gota hasta completar 1.5 mL.
- Se repite el mismo procedimiento con 2.0 y 2.5 mL.
- Se espera hasta que esté completamente seco.
- Se pasa el hisopo humedecido con Tampón Fosfato pH=5.0 por el agujero de la plancha de aluminio (Igualmente se elige 3 direcciones y se pasan 10 veces).
- Son colocados los hisopos en cada tubo, en el que corresponde, este tubo esta previamente lleno con 5 mL de Tampón Fosfato pH=5.0.
- Son analizadas las muestras 1.5, 2.0, 2.5mL. (Etiquetadas así por la cantidad tomada de la solución estándar).
- Son inyectadas por triplicado
- Se registran los cromatogramas.
- Se obtiene la Cantidad Recuperada y los mg de Contaminación:

$$\begin{aligned} & \text{mg Contam} \\ &= \frac{25\text{mg}}{50\text{ mL}} \times \frac{10\text{ mL}}{50\text{ mL}} \times \frac{\text{Pureza del Est}}{100} \times \frac{(100 - \%H_2O)}{100} \times \text{mL tomados de sln Est} \end{aligned}$$

$$\text{Cant. Rec} = \frac{\text{Area muestra}}{\text{Area Est}} \times \frac{25\text{mg}}{50\text{ mL}} \times \frac{10\text{ mL}}{50\text{ mL}} \times \frac{\text{Pureza del Est}}{100} \times \frac{(100 - \%H_2O)}{100} \times 5\text{mL}$$

- El criterio de Aceptación para la recuperación es mayor o igual al 70% de los residuos de la superficie que se estudia.

## **6. ESPECIFICACIONES**

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

## **7. REGISTROS**

Los resultados se deben anotar en la carpeta de validación para su posterior procesamiento de datos, con claridad para luego ser entregado al Departamento de Control de Calidad.

## **8. REFERENCIAS**

[http://www.fda.gov/ora/inspect\\_ref/igs/valid.html](http://www.fda.gov/ora/inspect_ref/igs/valid.html)

## CAPITULO III

### 3. RESULTADOS Y DISCUSIONES

Los datos obtenidos en el área de Producción y Laboratorio de Control de Calidad de la Industria Farmacéutica BETAPHARMA S.A de la ciudad de Quito durante el período Mayo – Julio 2010 han sido clasificados en forma de tablas y cuadros explicativos, con sus gráficos correspondientes.

#### 3.1. DESCRIPCION DE LAS MUESTRAS DE VALIDACION DE LIMPIEZA

##### CALCULO DE LA POTENCIA Y PORCENTAJE DE HUMEDAD

Peso Estándar=24.9

Potencia=99.1%

%H<sub>2</sub>O=13.22%

$$\begin{array}{rcl} 100\text{mg} & 13.22\text{mg H}_2\text{O} & \\ 24.9\text{mg} & x = 3.29178\text{mg H}_2\text{O} & \end{array}$$

$$24.9\text{mg} - 3.29178\text{mg H}_2\text{O} = 21.61\text{mg}$$

$$\begin{array}{rcl} 100\text{mg} & 99.1\text{mg Potencia} & \\ 21.61\text{mg} & x = 21.413 \text{ mg} & \end{array}$$

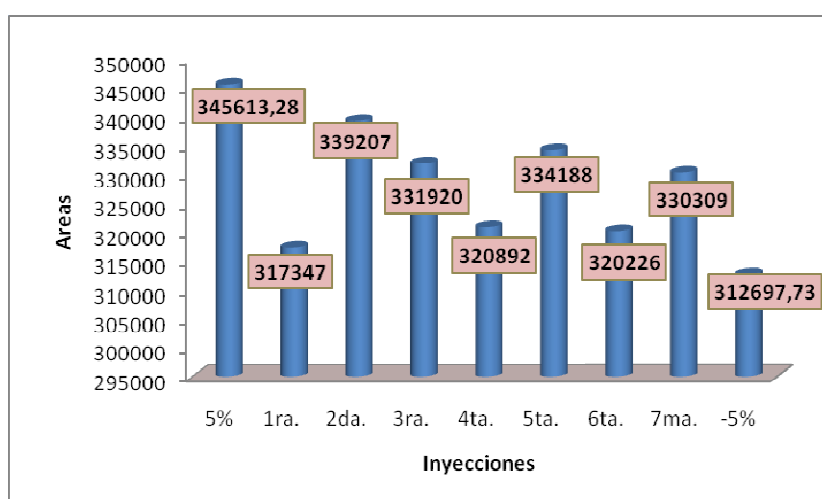
$$C_s \left( \frac{\text{mg}}{25\text{cm}^2} \right) = \frac{\text{Area Muestra}}{\text{Area Estandar}} \times \frac{\text{Peso Est (mg)}}{50\text{ mL}} \times \frac{10\text{ mL}}{50\text{ mL}} \times \frac{21.413}{100} \times \frac{5\text{ mL}}{25\text{cm}^2}$$

El Tiempo de Retención fue de 1.18 calculado el 10% fue de 1.062 y 1.298

**CUADRO N°. DATOS TOMADOS DE LA PRIMERA MUESTRA “ANTES” DE LA PRODUCCION DE AMOXICILINA PPS 250mg/5mL X 60 mL, EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA BETAPHARMA S.A. DE MAYO – JULIO 2010**

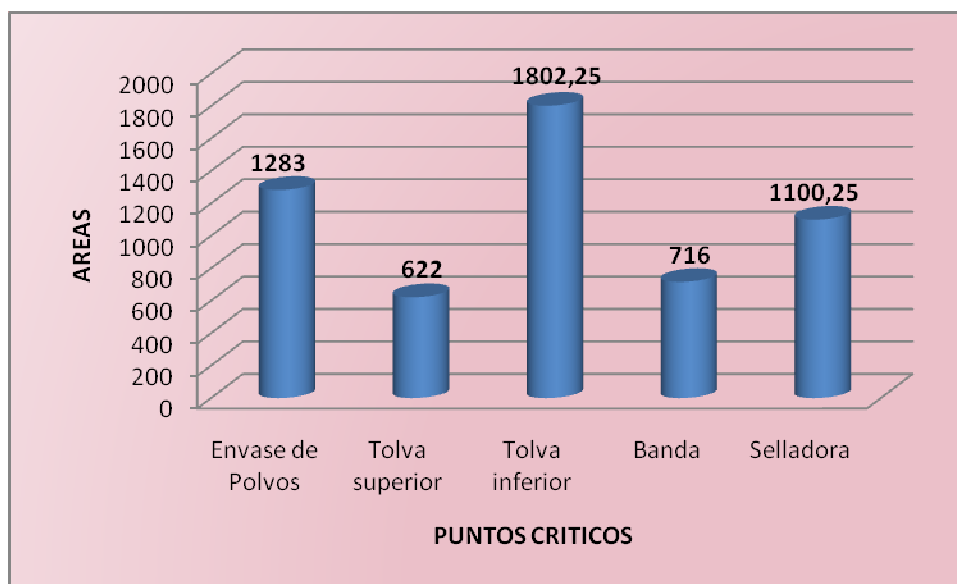
Estándar	Área	Muestra	Área	Media de Área	Cs. obtenida (mg/25cm <sup>2</sup> )
1	317347	Envase Polvos	1107	1283	4.15x10 <sup>-4</sup>
2	339207		0		
3	331920		2972		
4	320892		1053		
5	334188				
6	320226				
7	330309				
	$X_m=329155.5$ $+5\%=345613.28$ $-5\%=312697.73$ $SD\pm=7574.120475$ $RSD=2.301076787$  $T.R=1.18=0.118$	Tolva parte Superior	630 603 608 646	622	2.01x10 <sup>-5</sup>
		Tolva Parte Inferior	442 360 0 6407	1802.25	5.8x10 <sup>-4</sup>
		Banda	726 718 715 0703	716	2.3x10 <sup>-4</sup>
		Selladora	1044 2590 767 0	1100.25	3.5x10 <sup>-4</sup>

FUENTE: METODO DE LIMPIEZA EN EL DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD BETAPHARMA S.A. 2010. M.MERINO



**GRÁFICO No. 1. AREAS DEL ESTANDAR Y LA CONFORMIDAD DEL ±5%, EN LA PRIMERA MUESTRA “ANTES” DE LA PRODUCCION DE AMOXICILINA PPS 250mg/5mL X 60 mL, EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA BETAPHARMA S.A. DE MAYO – JULIO 2010.**

De lo expuesto en el CUADRO N°1, GRAFICO N°1, se puede observar que las áreas de los picos del estándar se encuentran dentro de los valores de desviación estándar que la empresa Betapharma S.A. considera aceptables y óptimos para el Análisis de los medicamentos que se fabrican como es  $\pm 5\%$  que corresponde a 345613.28 y 312697.73 respectivamente, una media de 329155.5 y una desviación estándar relativa de 2.301076787 la cual se encuentra dentro de los valores. Los valores de los estándares 6 y 7 se leen al final de las muestras, se consideran únicamente como referencia de la estabilidad del sistema.



**GRÁFICO No. 2. MEDIAS DE LAS ÁREAS DE LAS MUESTRAS DE LOS PUNTOS CRÍTICOS, DE LA PRIMERA MUESTRA “ANTES” DE LA PRODUCCION DE AMOXICILINA PPS 250mg/5mL X 60 mL, EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA BETAPHARMA S.A. DURANTE EL PERIODO MAYO – JULIO 2010.**

De lo expuesto en el CUADRO N°1, GRAFICO N°2, las medias de las áreas en los puntos críticos varían notablemente pudiéndose verificar que en la tolva inferior posee la media mas alta siendo 1802,25 debido a que la limpieza en este punto crítico no pudo ser la adecuada, notándose que en la tolva superior tiene la media mas baja de 622, debido a que pudo existir residuos de la molécula en este caso de Amoxicilina después de la limpieza de la Envasadora de Polvos Mateer Burt, a pesar de esto las medias de todas las áreas de los respectivos puntos críticos se encuentran bajo el límite de aceptabilidad.



**CUADRO N2. DATOS TOMADOS DE LA PRIMERA MUESTRA “DESPUÉS” DE LA PRODUCCION DE AMOXICILINA PPS 250mg/5mL X 60 mL, EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA BETAPHARMA S.A. DURANTE EL PERIODO MAYO – JULIO 2010**

**CALCULO DE LA POTENCIA Y PORCENTAJE DE HUMEDAD**

Peso Estándar=25

Potencia=99.1%

%H<sub>2</sub>O=13.22%

100mg            13.22mg H<sub>2</sub>O  
25mg             x =    3.305mg H<sub>2</sub>O

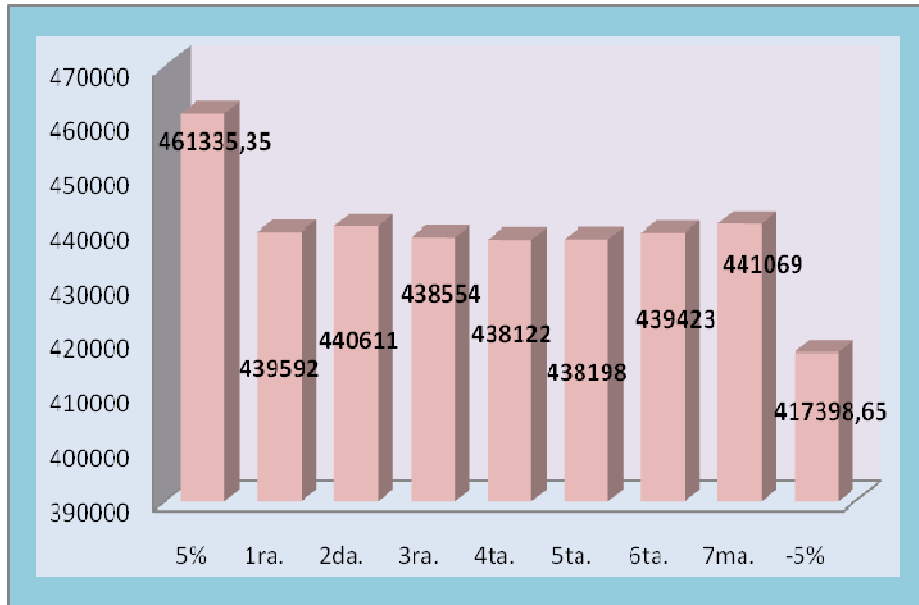
25mg-3.305mg H<sub>2</sub>O =21.695mg

100mg            99.1mg Potencia  
21.695mg        x =    21.499 mg

$$Cs. \left( \frac{mg}{25cm^2} \right) = \frac{Area\ Muestra}{Area\ Estandar} \times \frac{Peso\ Est\ (mg)}{50\ mL} \times \frac{10\ mL}{50\ mL} \times \frac{21.499}{100} \times \frac{5\ mL}{25cm^2}$$

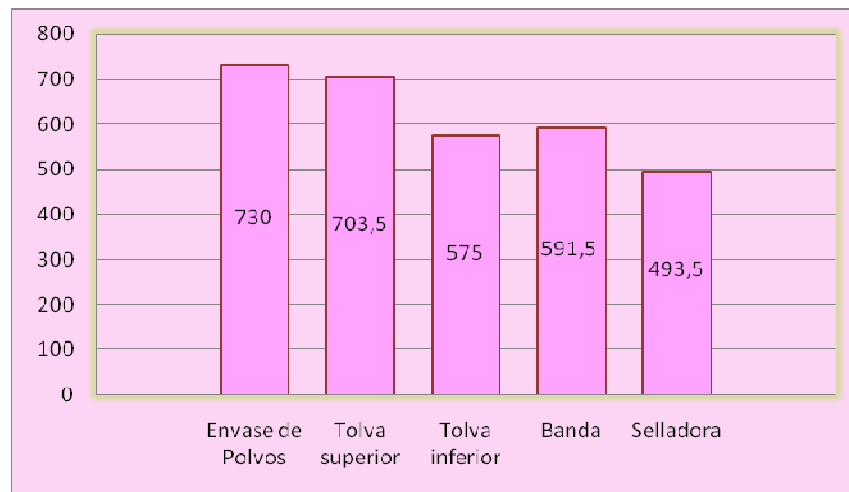
Estándar	Área	Muestra	Área	Media de Área	Cs. obtenida (mg/25cm <sup>2</sup> )
1	439592	Envase	685		
2	440611	Polvos	775	730	1.7x10 <sup>-4</sup>
3	438554				
4	438122	Tolva			
5	438198	parte	647	703.5	1.7x10 <sup>-5</sup>
6	439423	Superior	760		
7	441069	Tolva	590		
		Parte	559	575	1.4x10 <sup>-4</sup>
		Inferior			
Peso Estándar=25 Potencia=99.1% %H <sub>2</sub> O=13.22% Lote=CAX1073733	X <sub>m</sub> =439367 +5%=461335.35 - 5%=417398.65 SD±=1160.147764 RSD=0.264049817  T.R=1.42=0.142 ↖ 1.562 ↘ 1.278	Banda	524 659	591.5	1.4x10 <sup>-4</sup>
		Selladora	28 959	493.5	1.2x10 <sup>-4</sup>

FUENTE: METODO DE LIMPIEZA EN EL DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD BETAPHARMA S.A. 2010. M.MERINO



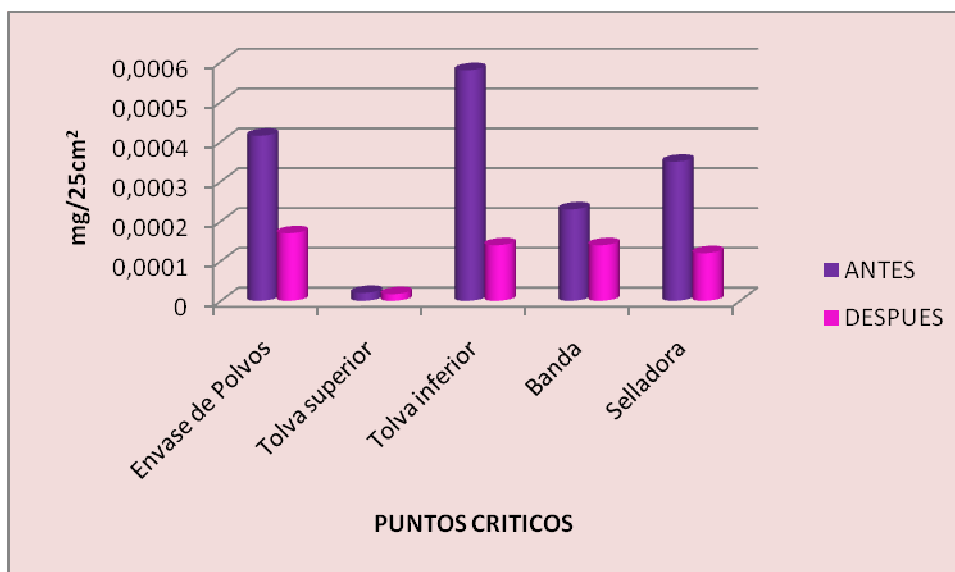
**GRÁFICO No. 3. AREAS DEL ESTANDAR Y LA CONFORMIDAD DEL  $\pm 5\%$ , EN LA PRIMERA MUESTRA “DESPUES” DE LA PRODUCCION DE AMOXICILINA PPS 250mg/5mL X 60 mL, EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA BETAPHARMA S.A. DE MAYO – JULIO 2010.**

Los resultados expresados en el CUADRO N°2, GRAFICO N°3, se puede observar que las áreas de los picos del estándar se encuentran dentro de los valores de desviación estándar que la empresa Betapharma S.A. considera aceptables y óptimos para el Análisis de los medicamentos que se fabrican como es  $\pm 5\%$  que corresponde a 461335.35 y 417398.65 respectivamente, una media de 439367 y una desviación estándar relativa de 0.264049817 la cual se encuentra dentro de los valores. Los valores de los estándares 6 y 7 se leen al final de las muestras, se consideran únicamente como referencia de la estabilidad del sistema.



**GRÁFICO No. 4. MEDIAS DE LAS ÁREAS DE LAS MUESTRAS DE LOS PUNTOS CRÍTICOS, DE LA PRIMERA MUESTRA “DESPUES” DE LA PRODUCCION DE AMOXICILINA PPS 250mg/5mL X 60 mL, EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA BETAPARMA S.A. DURANTE EL PERIODO MAYO – JULIO 2010.**

Según el CUADRO N°2, GRAFICO N°4, las medias de las áreas en los puntos críticos varían notablemente verificando que en el envase de polvos posee la media más alta siendo 730 debido a que la limpieza en este punto crítico no pudo ser la adecuada, notándose que en la selladora tiene la media más baja de 493,5, a pesar de esto las medias de todas las áreas de los respectivos puntos críticos se encuentran bajas, demostrando que la limpieza que se realiza en la envasadora de polvos Mateer Burt es la correcta.



**GRÁFICO No. 5. CONCENTRACIONES DE LOS PUNTOS CRITICOS EN LA PRIMERA MUESTRA “ANTES Y DESPUÉS” DE LA PRODUCCION DE AMOXICILINA PPS 250mg/5mL X 60 mL, EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA BETAPHARMA S.A. DURANTE EL PERIODO MAYO – JULIO 2010.**

Como lo muestra el CUADRO N°1, CUADRO N°2 y GRAFICA N°5, las concentraciones establecidas se encuentran dentro del criterio de aceptación para la Envasadora de polvos Mateer Burt siendo su límite máximo de 0,1 mg/25cm<sup>2</sup>. Pero existiendo una variación notable entre el método utilizado antes y después de la limpieza esto se puede asumir a que distintos operarios lo ejecutaron.

**CUADRO N°3. DATOS TOMADOS DE LA SEGUNDA MUESTRA “ANTES” DE LA PRODUCCION DE AMOXICILINA PPS 250mg/5mL X 60 mL, EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA BETAPHARMA S.A. DURANTE EL PERIODO MAYO – JULIO 2010**

**CALCULO DE LA POTENCIA Y PORCENTAJE DE HUMEDAD**

Peso Estándar=25

Potencia=99.1%

%H<sub>2</sub>O=13.22%

100mg            13.22mg H<sub>2</sub>O  
 25mg            x =    3.305mg H<sub>2</sub>O

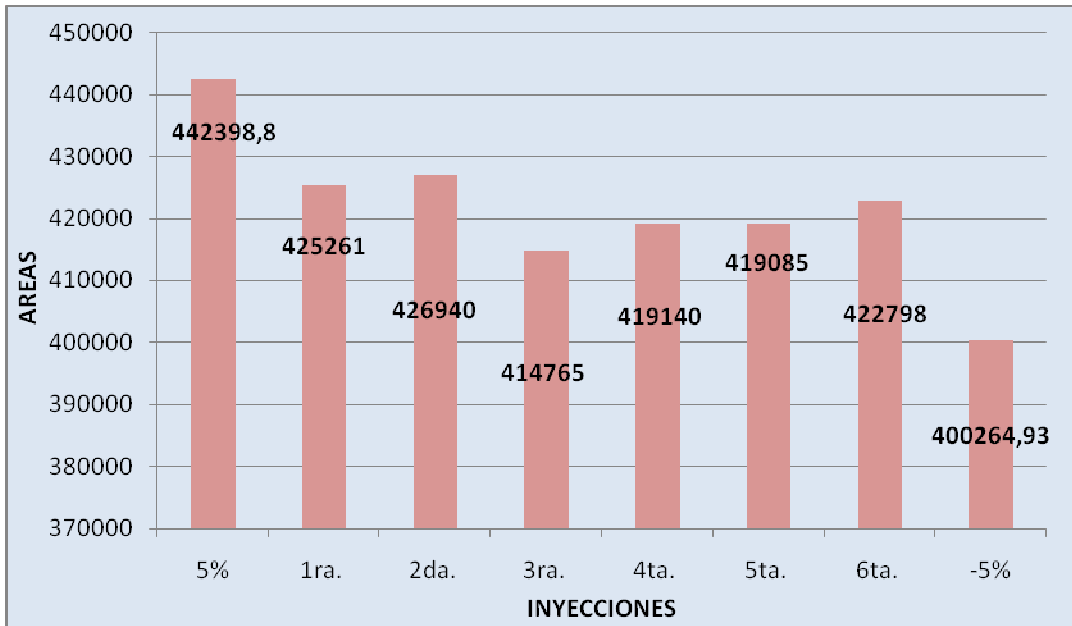
25mg-3.305mg H<sub>2</sub>O =21.695mg

100mg            99.1mg Potencia  
 21.695mg        x = 21.499 mg

$$Cs. \left( \frac{mg}{25cm^2} \right) = \frac{Area\ Muestra}{Area\ Estandar} \times \frac{Peso\ Est\ (mg)}{50\ mL} \times \frac{10\ mL}{50\ mL} \times \frac{21.499}{100} \times \frac{5\ mL}{25cm^2}$$

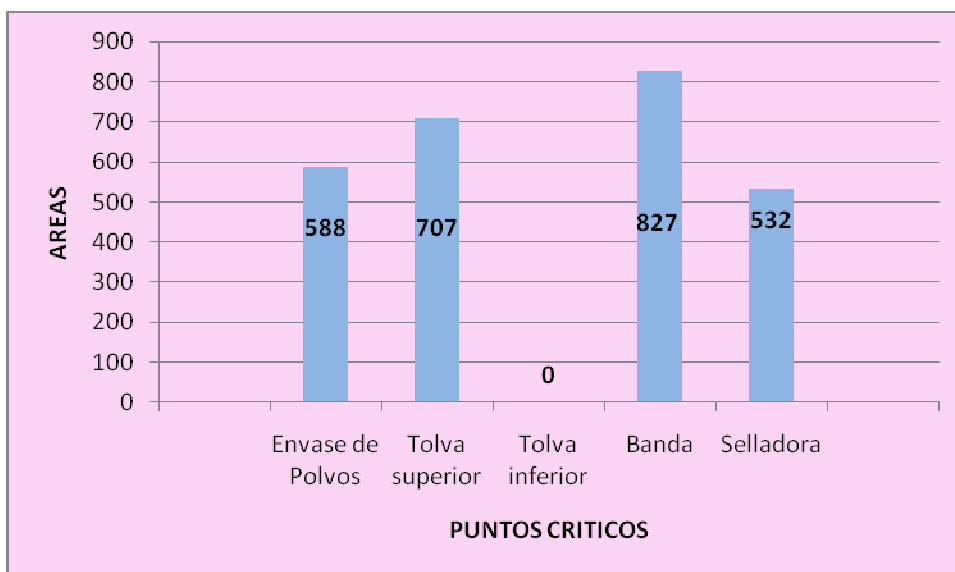
Estándar	Área	Muestra	Área	Media de Área	Cs. obtenida (mg/25cm <sup>2</sup> )	
1 2 3 4 5 6  Peso Estándar=25 Potencia=99.1% %H <sub>2</sub> O=13.22% Lote=CAX1073733	425261	Envase Polvos	490	588	1.5x10 <sup>-4</sup>	
	426940		686			
	414765	Tolva parte Superior	709 704	707	1.8x10 <sup>-5</sup>	
	419140					
	419085					
	422798	Tolva Parte Inferior	0 0	0	0	
	X <sub>m</sub> =421331.5 +5%=442398.08 - 5%=400264.93 SD±=4516.973035 RSD=1.07207105  T.R=1.44=0.144	↗ 1.584 ↘ 1.296	Banda	817 837	827	2.1x10 <sup>-4</sup>
			Selladora	532 532	532	1.35x10 <sup>-4</sup>

FUENTE: METODO DE LIMPIEZA EN EL DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD BETAPHARMA S.A. 2010. M.MERINO



**GRÁFICO No. 6. AREAS DEL ESTANDAR Y LA CONFORMIDAD DEL  $\pm 5\%$ , EN LA SEGUNDA MUESTRA “ANTES” DE LA PRODUCCION DE AMOXICILINA PPS 250mg/5mL X 60 mL, EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA BETAPHARMA S.A. DE MAYO – JULIO 2010.**

De lo expuesto en el CUADRO N°3, GRAFICO N°6, se puede observar que las áreas de los picos del estándar se encuentran dentro de los valores de desviación estándar que la empresa Betapharma S.A. considera aceptables y óptimos para el Análisis de los medicamentos que se fabrican como es  $\pm 5\%$  que corresponde a 442398.08 y 400264.93 respectivamente, una media de 421331.5 y una desviación estándar relativa de 1.07207105 la cual se encuentra dentro de los valores. Los valores de los estándares 5 y 6 se leen al final de las muestras, se consideran únicamente como referencia de la estabilidad del sistema.



**GRÁFICO No. 7. MEDIAS DE LAS AREAS DE LAS MUESTRAS DE LOS PUNTOS CRÍTICOS, DE LA SEGUNDA MUESTRA “ANTES” DE LA PRODUCCION DE AMOXICILINA PPS 250mg/5mL X 60 mL, EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA BETAPHARMA S.A. DURANTE EL PERIODO MAYO – JULIO 2010.**

Durante el periodo de estudio en la Industria de Betapharma S.A. como indica el CUADRO N°3, GRAFICO N°7, las medias de las áreas en los cinco puntos críticos varían notablemente verificándose que la media más alta se encuentra en la banda siendo 827, notándose que en la tolva inferior tiene la media más baja de 0, a pesar de esto las medias de todas las áreas de los respectivos puntos críticos se encuentran bajas, demostrando que la limpieza que se realiza en la envasadora de polvos Mateer Burt es la correcta.

**CUADRO N°. DATOS TOMADOS DE LA SEGUNDA MUESTRA “DE SPUEÉS” DE LA PRODUCCION DE AMOXICILINA PPS 250mg/5mL X 60 mL, EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA BETAPHARMA S.A. DURANTE EL PERIODO MAYO – JULIO 2010**

#### CALCULO DE LA POTENCIA Y PORCENTAJE DE HUMEDAD

Peso Estándar=24.9  
Potencia=99.1%  
%H<sub>2</sub>O=13.22%  
Lote= CAX1073733

100mg      13.22mg H<sub>2</sub>O  
 24.9mg      x = 3.29178mg H<sub>2</sub>O

24.9mg-3.29178mg H<sub>2</sub>O =21.61mg

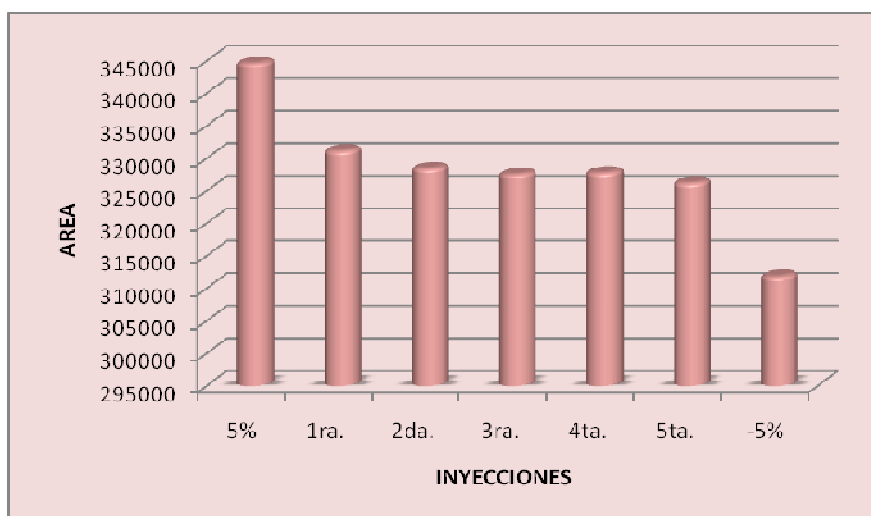
100mg      99.1mg Potencia  
 21.61mg      x = 21.413 mg

$$Cs. \left( \frac{mg}{25cm^2} \right) = \frac{Area\ Muestra}{Area\ Estandar} \times \frac{Peso\ Est\ (mg)}{50\ mL} \times \frac{10\ mL}{50\ mL} \times \frac{21.413}{100} \times \frac{5\ mL}{25cm^2}$$

Estándar	Área	Muestra	Área	Media de Área	Cs. obtenida (mg/25cm <sup>2</sup> )
1 2 3 4 5  Peso Estándar=24.9 Potencia=99.1% %H <sub>2</sub> O=13.22% Lote=CAX1073733  X <sub>m</sub> =328244.6 +5%=344656.83 - 5%=311832.37 SD±=1826.514249 RSD=0.556449138  T.R=1.60=0.160 → 1.76 ↘ 1.44	331183	Envase	1175	824.25	2.6x10 <sup>-4</sup>
	328446	Polvos	721		
	327557		694		
	327790		707		
	326247	Tolva parte Superior	649 355 492 565	515.25	1.6x10 <sup>-4</sup>
		Tolva Parte Inferior	502 359 540 544	486.25	1.5x10 <sup>-4</sup>
		Banda	227 407 0 232	216.5	7.06x10 <sup>-5</sup>
		Selladora	75 167 172 0	103.5	3.3x10 <sup>-5</sup>

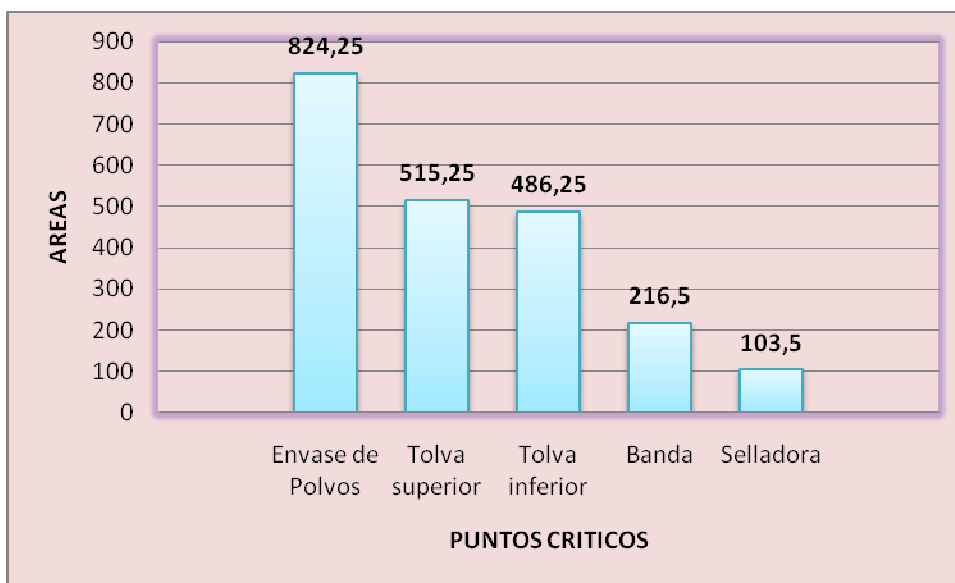
FUENTE: METODO DE LIMPIEZA EN EL DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD BETAPHARMA S.A. 2010. M.MERINO





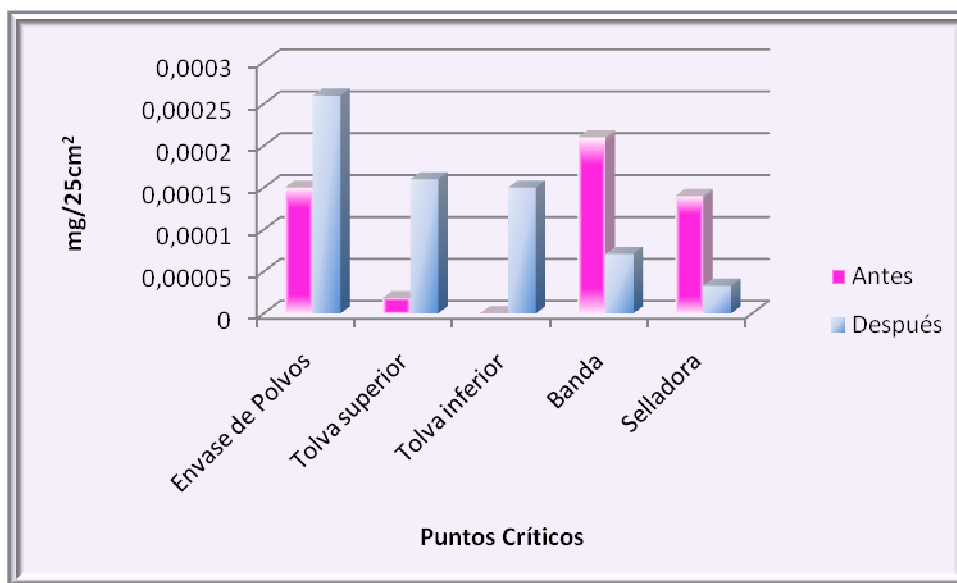
**GRÁFICO No. 8. AREAS DEL ESTANDAR Y LA CONFORMIDAD DEL  $\pm 5\%$ , EN LA SEGUNDA MUESTRA “DESPUES” DE LA PRODUCCION DE AMOXICILINA PPS 250mg/5mL X 60 mL, EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA BETAPHARMA S.A. DE MAYO – JULIO 2010.**

Delo expuesto en el CUADRO N°4, GRAFICO N°8, se puede observar que las áreas de los picos del estándar se encuentran dentro de los valores de desviación estándar que la empresa Betapharma S.A. considera aceptables y óptimos para el Análisis de los medicamentos que se fabrican como es  $\pm 5\%$  que corresponde a 344656.83 y 311832.37 respectivamente, una media de 328244.6 y una desviación estándar relativa de 0.556449138 la cual se encuentra dentro de los valores. Los valores de los estándares 6 y 7 se leen al final de las muestras, se consideran únicamente como referencia de la estabilidad del sistema.



**GRÁFICO No. 9. MEDIAS DE LAS ÁREAS DE LAS MUESTRAS DE LOS PUNTOS CRÍTICOS, DE LA SEGUNDA MUESTRA “DESPUES” DE LA PRODUCCION DE AMOXICILINA PPS 250mg/5mL X 60 mL, EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA BETAPHARMA S.A. DURANTE EL PERIODO MAYO – JULIO 2010.**

Los resultados de las áreas expresados en el CUADRO N°4, GRÁFICO N°9, las medias de las áreas en los puntos críticos varían notablemente comprobando que en el envase de polvos posee la media más alta siendo 824,25 debido a que la limpieza en este punto crítico no pudo ser la adecuada, viéndose que en la selladora tiene la media más baja de 103,5, a pesar de esto las medias de todas las áreas de los puntos críticos se encuentran por debajo del área de la media del estándar que es de 328244.6 encontrándose un margen de error de  $\pm 5\%$ , siendo 5% de 344656.83 y -5% de 311832.37, demostrando que la limpieza que se realiza en la envasadora de polvos Mateer Burt es la correcta.



**GRÁFICO No. 10. CONCENTRACIONES DE LOS PUNTOS CRITICOS EN LA SEGUNDA MUESTRA “ANTES Y DESPUÉS” DE LA PRODUCCION DE AMOXICILINA PPS 250mg/5mL X 60 mL, EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA BETAPHARMA S.A. DURANTE EL PERIODO MAYO – JULIO 2010.**

Se puede apreciar en el CUADRO N°3, CUADRO N°4 y GRAFICA N°10, que existe una variación notable entre los métodos utilizado antes y después de la limpieza esto se puede asumir a que distintos operarios lo ejecutaron, también puede ser porque la superficie de la máquina es de un material adecuado y no permite la adherencia de muchos residuos sobre ella. Observándose que las concentraciones establecidas se encuentran dentro del criterio de aceptación para la Envasadora de polvos Mateer Burt siendo su límite máximo de 0,099 mg/25cm<sup>2</sup>.

**CUADRO N°5. DATOS TOMADOS DE LA TERCERA MUESTRA “ANTES” DE LA PRODUCCION DE AMOXICILINA PPS 250mg/5mL X 60 mL, EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA BETAPHARMA S.A. DURANTE EL PERIODO MAYO – JULIO 2010**

**CALCULO DE LA POTENCIA Y PORCENTAJE DE HUMEDAD**

Peso Estándar=24.9  
Potencia=99.1%  
%H<sub>2</sub>O=13.22%

100mg      13.22mg H<sub>2</sub>O  
 24.9mg      x = 3.29178mg H<sub>2</sub>O

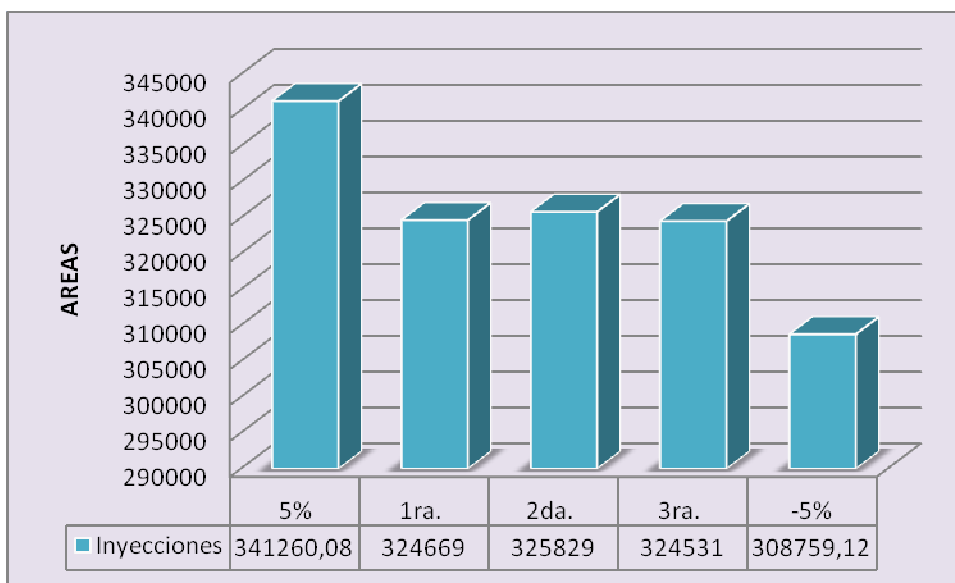
24.9mg-3.29178mg H<sub>2</sub>O =21.61mg

100mg      99.1mg Potencia  
 21.61mg      x = 21.413 mg

$$Cs. \left( \frac{mg}{25cm^2} \right) = \frac{Area\ Muestra}{Area\ Estandar} \times \frac{Peso\ Est\ (mg)}{50\ mL} \times \frac{10\ mL}{50\ mL} \times \frac{21.413}{100} \times \frac{5\ mL}{25cm^2}$$

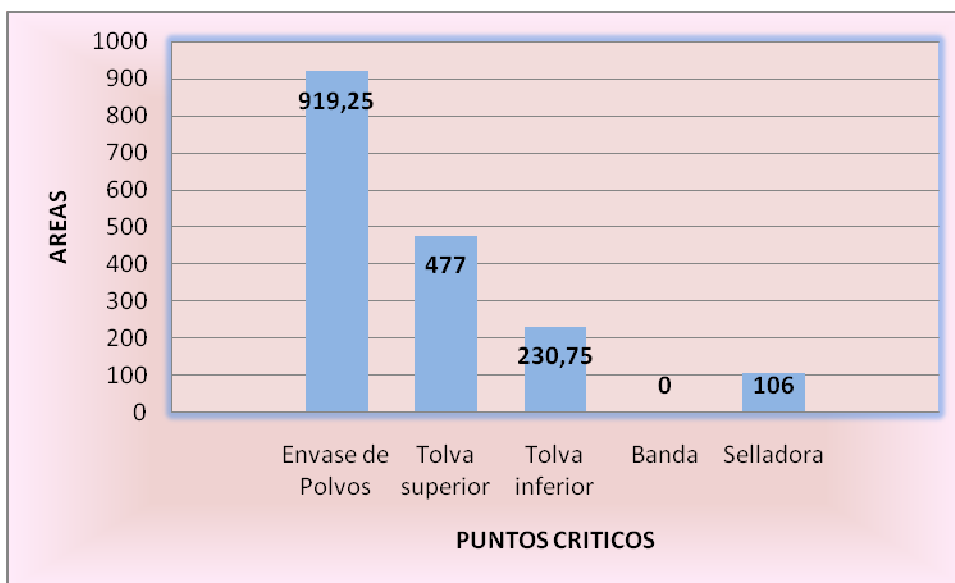
Estándar	Área	Muestra	Área	Media de Área	Cs. obtenida (mg/25cm <sup>2</sup> )	
1 2 3  Peso Estándar=24.9 Potencia=99.1% %H <sub>2</sub> O=13.22% Lote=CAX1073733  X <sub>m</sub> =325009.6 +5%=341260.08 - 5%=308759.12 SD±=712.9104783 RSD=0.219350591  T.R=1.59=0.159 → 1.749 → 1.431	324669	Envase	1417	919.25	3.0x10 <sup>-4</sup>	
	325829	Polvos	1606			
	324531		298 356			
			Tolva parte Superior	1071 837 0 0	477	1.5x10 <sup>-4</sup>
			Tolva Parte Inferior	149 0 477 297	230.75	7.6x10 <sup>-5</sup>
			Banda	0 0 0 0	0	0
		Selladora	424 0 0 0	106	3.4x10 <sup>-5</sup>	

FUENTE: METODO DE LIMPIEZA EN EL DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD BETAPHARMA S.A. 2010. M.MERINO



**GRÁFICO No. 11. AREAS DEL ESTANDAR Y LA CONFORMIDAD DEL  $\pm 5\%$ , EN LA TERCERA MUESTRA “ANTES” DE LA PRODUCCION DE AMOXICILINA PPS 250mg/5mL X 60 mL, EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA BETAPHARMA S.A. DE MAYO – JULIO 2010.**

De lo expuesto en el CUADRO N°5, GRAFICO N°11, se puede observar que las áreas de los picos del estándar se encuentran dentro de los valores de desviación estándar que la empresa Betapharma S.A. considera aceptables y óptimos para el Análisis de los medicamentos que se fabrican como es  $\pm 5\%$  que corresponde a 341260.08 y 308759.12 respectivamente, una media de 325009.6 y una desviación estándar relativa de 0.219350591 la cual se encuentra dentro de los valores. Los valores de los estándares 2 y 3 se leen al final de las muestras, se consideran únicamente como referencia de la estabilidad del sistema.



**GRÁFICO No. 12. MEDIAS DE LAS ÁREAS DE LAS MUESTRAS DE LOS PUNTOS CRÍTICOS, DE LA TERCERA MUESTRA “ANTES” DE LA PRODUCCION DE AMOXICILINA PPS 250mg/5mL X 60 mL, EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA BETAPHARMA S.A. DURANTE EL PERIODO MAYO – JULIO 2010.**

Como se observa en el CUADRO N°5, GRAFICO N°12, las medias de las áreas en los cinco puntos críticos varían notablemente verificando que en el envase de polvos posee la media más alta siendo 919,25 debido a que la limpieza en este punto crítico no pudo ser la adecuada, notándose que en la banda tiene la media más baja de 0, esto se debe a que después de la limpieza no existió residuos de la molécula que se fabricó, demostrando que la limpieza que se realiza en la envasadora de polvos Mateer Burt es la apropiada.

**CUADRO N°. DATOS TOMADOS DE LA TERCERA MUESTRA “DE SPUEÉS” DE LA PRODUCCION DE AMOXICILINA PPS 250mg/5mL X 60 mL, EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA BETAPHARMA S.A. DURANTE EL PERIODO MAYO – JULIO 2010**

#### CALCULO DE LA POTENCIA Y PORCENTAJE DE HUMEDAD

Peso Estándar=24.8

Potencia=99.1%

%H<sub>2</sub>O=13.22%

100mg	13.22mg H <sub>2</sub> O
24.8mg	x = 3.279mg H <sub>2</sub> O

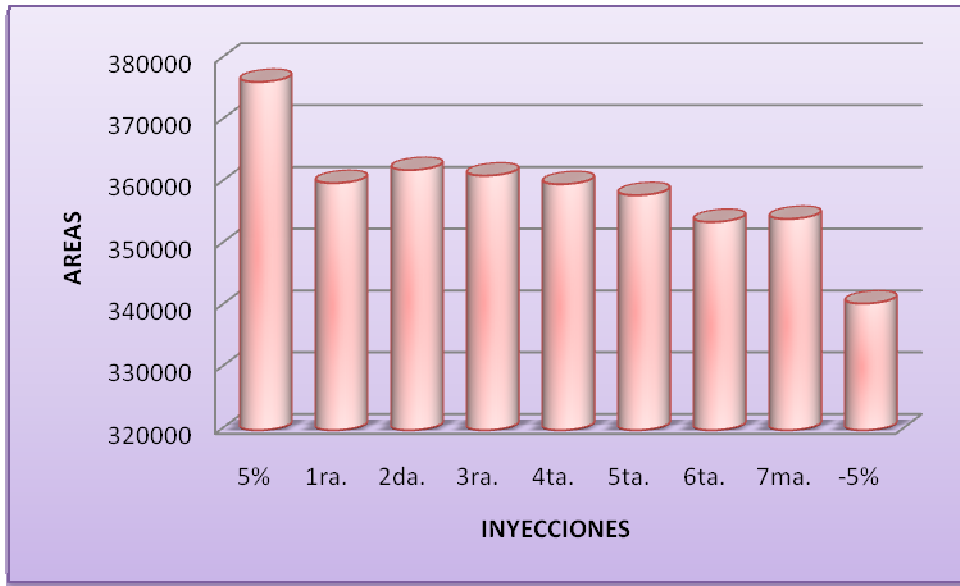
24.8mg-3.279mg H<sub>2</sub>O =21.5214mg

100mg            99.1mg Potencia  
21.5214mg        x = 21.327 mg

$$C_s. \left( \frac{mg}{25cm^2} \right) = \frac{Area\ Muestra}{Area\ Estandar} \times \frac{Peso\ Est\ (mg)}{50\ mL} \times \frac{10\ mL}{50\ mL} \times \frac{21.327}{100} \times \frac{5\ mL}{25cm^2}$$

Estándar	Área	Muestra	Área	Media de Área	Cs. obtenida (mg/25cm <sup>2</sup> )	
1 2 3 4 5 6 7  Peso Estándar=24.8 Potencia=99.1% % H <sub>2</sub> O=13.22% Lote=CAX1073733	359965	Envase Polvos	5466	2992,25	8.9x10 <sup>-4</sup>	
	362084		5373			
	361170		541			
	359781		589			
	357999	Tolva parte Superior	421	321.25	9.5x10 <sup>-5</sup>	
	353671		471			
	354165		393			
	X <sub>m</sub> =358405 +5%=376325.25 - 5%=340484.75 SD±=3318.142904 RSD=0.925808207		Tolva Parte Inferior	437	323.75	9.6x10 <sup>-5</sup>
				232		
				248		
	SD±=3318.142904 RSD=0.925808207  T.R=1.85=0.185 → 2.02 ↘ 1.66		Banda	1067	1649	4.9x10 <sup>-4</sup>
				1102		
				3986		
			Selladora	2186	2062.5	6.1x10 <sup>-4</sup>
2239						
1992						
			1833			

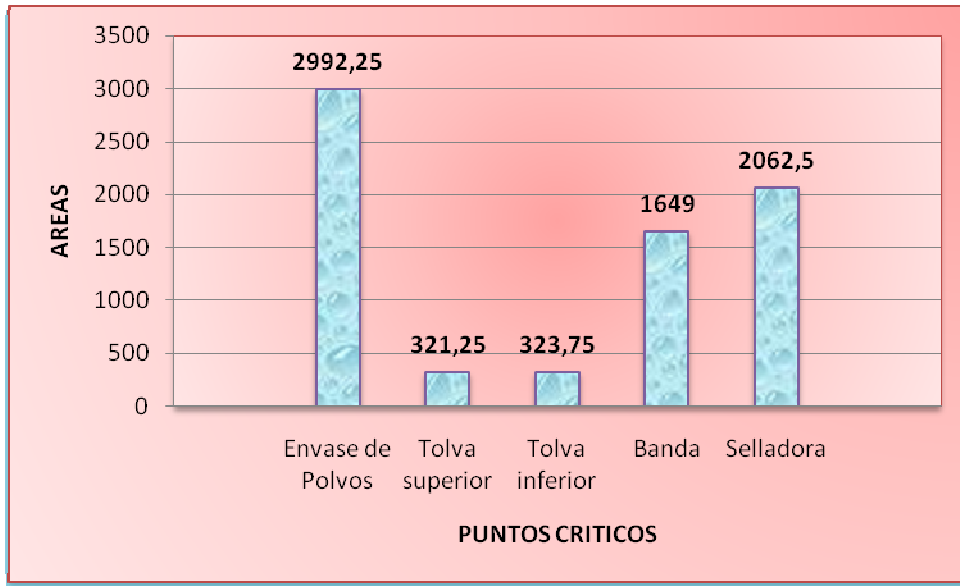
FUENTE: METODO DE LIMPIEZA EN EL DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD BETAPHARMA S.A. 2010. M.MERINO



**GRÁFICO No. 13. AREAS DEL ESTANDAR Y LA CONFORMIDAD DEL  $\pm 5\%$ , EN LA TERCERA MUESTRA “DESPUES” DE LA PRODUCCION DE AMOXICILINA PPS 250mg/5mL X 60 mL, EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA BETAPHARMA S.A. DE MAYO – JULIO 2010.**

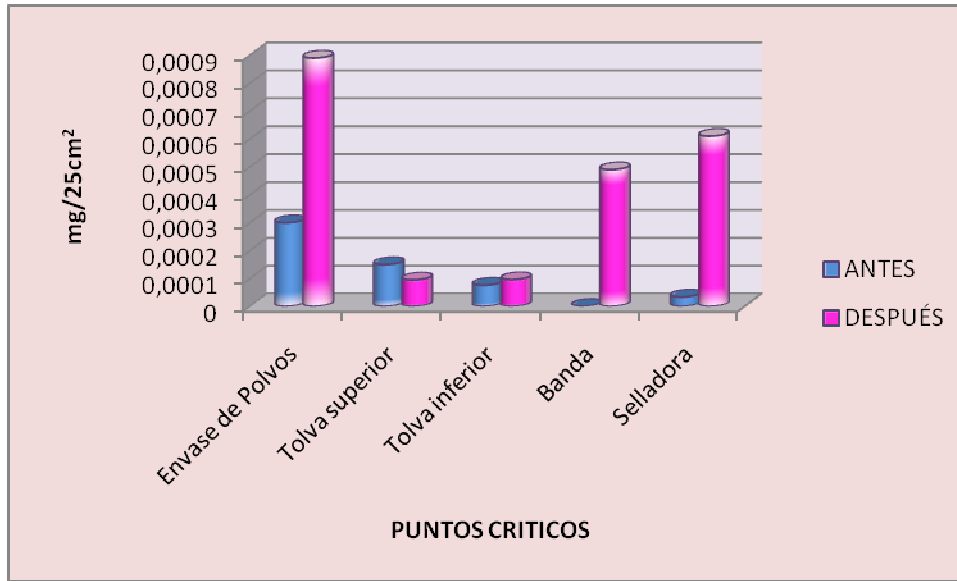
De lo expuesto en el CUADRO N°6, GRAFICO N°13, se puede observar que las áreas de los picos del estándar se encuentran dentro de los valores de desviación estándar que la empresa Betapharma S.A. considera aceptables y óptimos para el Análisis de los medicamentos que se fabrican como es  $\pm 5\%$  que corresponde a 376325.25 y 340484.75 respectivamente, una media de 358405 y una desviación estándar relativa de 0.925808207 la cual se encuentra dentro de los valores. Los valores de los estándares 6 y 7 se leen al final de las muestras, se consideran únicamente como referencia de la estabilidad del sistema.





**GRÁFICO No. 14. MEDIAS DE LAS ÁREAS DE LAS MUESTRAS DE LOS PUNTOS CRÍTICOS, DE LA TERCERA MUESTRA “DESPUES” DE LA PRODUCCION DE AMOXICILINA PPS 250mg/5mL X 60 mL, EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA BETAPHARMA S.A. DURANTE EL PERIODO MAYO – JULIO 2010.**

Como lo indican el CUADRO N°6, y GRÁFICO N°14, las medias de las áreas en los puntos críticos varían notablemente comprobando que en el envase de polvos posee la media más alta siendo 2992,25, viéndose que la media más baja se encuentra en la tolva superior que es de 321,25, a pesar de esto las medias de todas las áreas de los respectivos puntos críticos se encuentran bajo con respecto a la conformidad  $\pm 5\%$  de la media del estándar que es de 358405 indicando que la limpieza que se realiza en la envasadora de polvos Mateer Burt es eficaz.



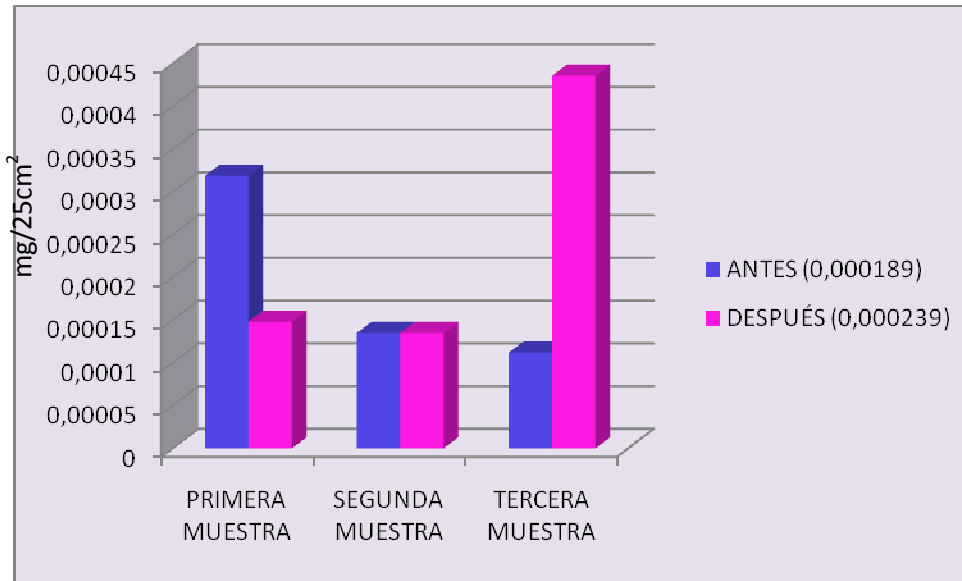
**GRÁFICO No. 15. CONCENTRACIONES DE LOS PUNTOS CRITICOS EN LA TERCERA MUESTRA “ANTES Y DESPUÉS” DE LA PRODUCCION DE AMOXICILINA PPS 250mg/5mL X 60 mL, EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA BETAPHARMA S.A. DURANTE EL PERIODO MAYO – JULIO 2010.**

Como lo muestran los CUADROS N°5 y N°6 y el GRAFICO N°15, las concentraciones establecidas se encuentran dentro del criterio de aceptación para la Envasadora de polvos Mateer Burt siendo su límite máximo de 0,099mg/25cm<sup>2</sup>. Pero existiendo una variación notable entre el método utilizado antes y después de la limpieza esto se puede asumir a que distintos operarios lo ejecutaron, también porque no utilizaron el líquido adecuado en la limpieza de la maquina en este caso agua desmineralizada. También puede ser por la diferencia de presiones hace que el polvo se vaya por el sistema de aires y esto ayuda a que no se acumule en la máquina

**CUADRO N°7. DATOS TOMADOS DE LA ENVASADORA DE POLVOS MATEER BURT DE LOS CINCO PUNTOS CRITICOS ANTES Y DESPUES DE LA PRODUCCION DE AMOXICILINA PPS 250mg/5mL X 60 mL, EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA BETAPHARMA S.A. DURANTE EL PERIODO MAYO – JULIO 2010**

	ANTES (0,000189)	DESPUÉS (0,000239)
PRIMERA MUESTRA	0,000319	0,000148
SEGUNDA MUESTRA	0,000135	0,000135
TERCERA MUESTRA	0,000112	0,000436

FUENTE: METODO DE LIMPIEZA EN EL DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD BETAPHARMA S.A. 2010. M.MERINO



**GRÁFICO No. 16. COMPARACION ENTRE LAS MUESTRAS TOMADOS DE LA ENVASADORA DE POLVOS MATEER BURT DE LOS CINCO PUNTOS CRITICOS ANTES Y DESPUES DE LA PRODUCCION DE AMOXICILINA PPS 250mg/5mL X 60 mL, EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA BETAPHARMA S.A. DURANTE EL PERIODO MAYO – JULIO 2010**

Como se puede observar en el CUADRO N°7, y GRAFICO N°10, 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.

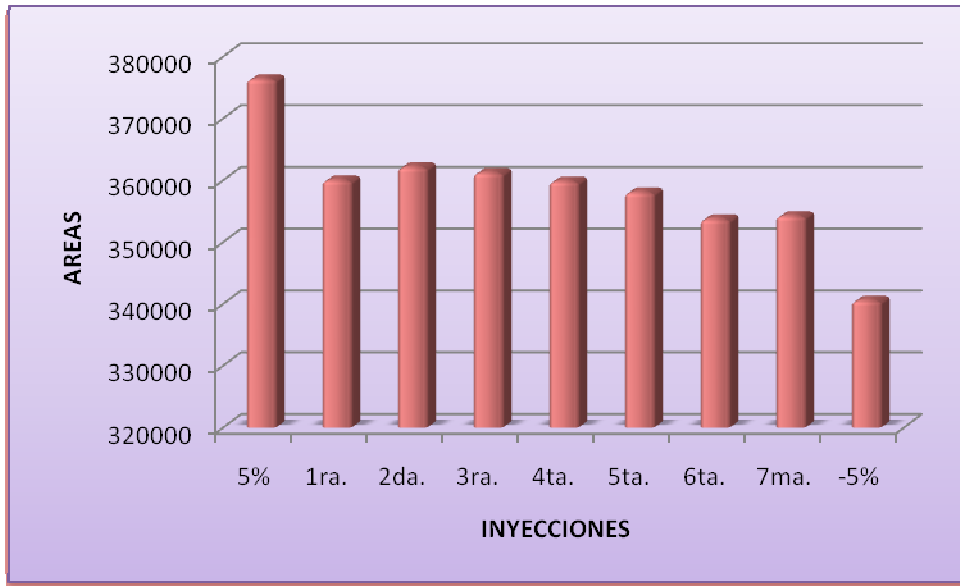
ANÁLISIS DE VARIANZA "ANTES"						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Puntos Críticos	8,4384E-08	4	2,1096E-08	0,93550387	0,49014192	3,837853355
Mediciones	1,49639E-07	2	7,48194E-08	3,31787048	0,08926909	4,458970108
Error	1,80403E-07	8	2,25504E-08			
Total	4,14426E-07	14				

ANÁLISIS DE VARIANZA "DESPUES"						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Filas	2,2316E-07	4	5,5789E-08	1,5235895	0,2833191	3,83785335
Columnas	3,2137E-07	2	1,6069E-07	4,3883256	0,05170575	4,45897010
Error	2,9293E-07	8	3,6617E-08			
Total	8,3746E-07	14				

**CUADRO No. 8. RESULTADOS DE LECTURA MEDIANTE HPLC DE MUESTRAS EN EVALUACIÓN DEL PLACEBO DE AMOXICILINA EN LA VALIDACIÓN DE LIMPIEZA EN LA ENVASADORA DE POLVOS MATEER BURT. EN EL DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD BETAPHARMA S.A.**

Estándar	Área	Muestra	Área
1	359965	1	0
2	362084	2	0
3	361170		
4	359781		
5	357999		
6	353671		
7	354165		
Peso Estándar=24.8	$X_m=358405$		
Potencia=99.1%	+5%=376325.25		
%H <sub>2</sub> O=13.22%	- 5%=340484.75		
Lote=CAX1073733	SD±=3318.142904		
	RSD=0.925808207		

FUENTE: METODO DE LIMPIEZA EN EL DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD BETAPHARMA S.A. 2010. M.MERINO



**GRÁFICO No. 17. AREAS DEL ESTANDAR EN LA EVALUACION DEL PLACEBO DE AMOXICILINA EN LA VALIDACION DE LIMPIEZA EN LA ENVASADORA DE POLVOS MATEER BURT. EN EL DEPARTAMENTO DE CONTOL DE CALIDAD BETAPHARMA S.A.**

Como se puede apreciar en el CUADRO N°8, y GRAFICO N°17, la lectura de los estándares de las áreas de los picos que resultaron, se encuentran dentro de los valores establecidos, siendo el área media de 358405 con una conformidad de  $\pm 5\%$ , y una desviación estándar relativa de 0.925808207, considerados aceptables para el Análisis de los medicamentos que se fabrican. Los valores de los estándares 6 y 7 se encuentran conforme a los valores aceptables pero no se incluyen dentro de los cálculos debido a que se leen al final de las muestras y no influyen en los resultados, se consideran únicamente como referencia de la estabilidad del sistema. El peso del estándar utilizado para esta lectura es de 24.8 mg con una pureza o potencia de 99.1%, y 13.22% de Humedad. Las muestras del placebo leídas en el HPLC no logra registrar las áreas de picos, es decir que no se encuentran picos en el intervalo de tiempo que corresponde a la Amoxicilina dentro del cromatograma, lo que comprueba que los excipientes que se utilizan para la elaboración de polvo para suspensión de Amoxicilina, Azúcar Micropulverizada, Benzoato de Sodio, Colorante Rojo#40, Goma Xanthan, Syloid, Sabor Fresa polvo y Citrato trisódico dihidrato, no interfieren en la lectura de esta como principio activo.

**CUADRO N°9. CONCENTRACIÓN DE DETERGENTE QUE SE UTILIZA EN LA ENVASADORA DE POLVOS MATEER BURT, EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA BETAPHARMA S.A.**

X (Cs. (ppm))	Y (Conductividad)
5	1
10	1,6
20	2,8
40	5,5
60	8,1
0	0,3

FUENTE: METODO DE LIMPIEZA EN EL DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD BETAPHARMA S.A. 2010. M.MERINO

Conductividad

Muestra: 0,9

Blanco: 0,4

0,5

$$y = ax + b$$

pendiente (a): 0,1298

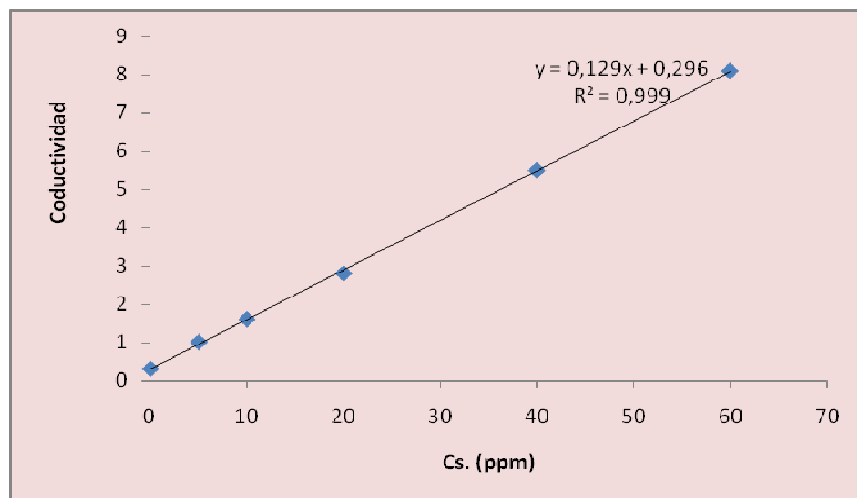
intercepto (b): 0,2952

Criterio de Aceptación: Máx 20 ppm

RESULTADO:

$$x = (y-b)/a$$

$$x = 1,58 \text{ ppm}$$



**GRÁFICO No. 18. CURVA DE LA CONCENTRACIÓN DE DETERGENTE QUE SE UTILIZA EN LA ENVASADORA DE POLVOS MATEER BURT, EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA BETAPHARMA S.A. DURANTE EL PERIODO MAYO – JULIO 2010.**

Como se puede apreciar en el CUADRO N°9, y GRÁFICO N°18, a mayor conductividad mayor es la concentración y una observación que se realizó en esto es que cuando los valores de muestra y blanco se anulan se considera cero el valor de la concentración de detergente.

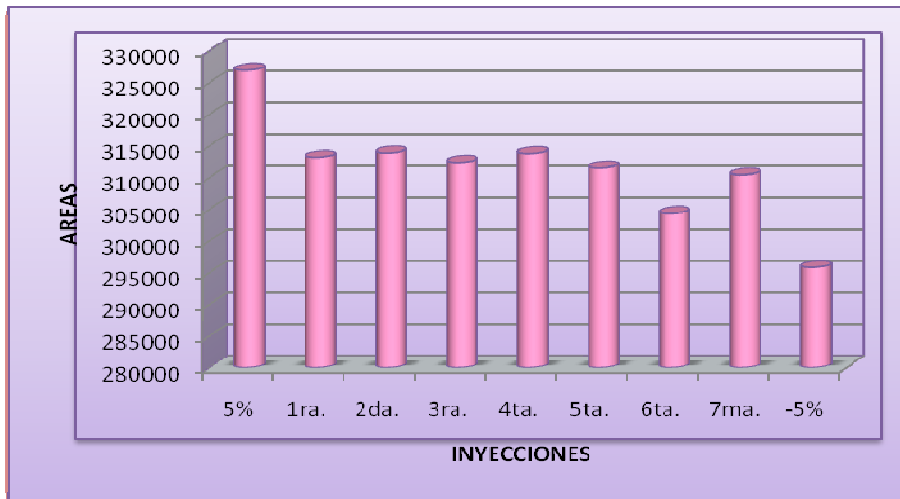
**CUADRO N°10. DATOS PARA LA OBTENCIÓN DEL FACTOR DE RECUPERACION DEL PRINCIPIO ACTIVO QUE SE UTILIZA EN LA ENVASADORA DE POLVOS MATEER BURT, EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA BETAPHARMA S.A.**

ESTÁNDAR	AREA
1	313158
2	313878
3	312387
4	313782
5	311525
6	304356
7	310423

<b>Peso Estándar</b>	25 mg
<b>Potencia</b>	99.1%
<b>%H<sub>2</sub>O</b>	13.22

<b>X<sub>m</sub></b>	311358.43
<b>5%</b>	326926,35
<b>-5%</b>	295790,51
<b>SD±</b>	3328.04081
<b>RSD</b>	1.068877695

FUENTE: METODO DE LIMPIEZA EN EL DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD BETAPHARMA S.A. 2010. M.MERINO



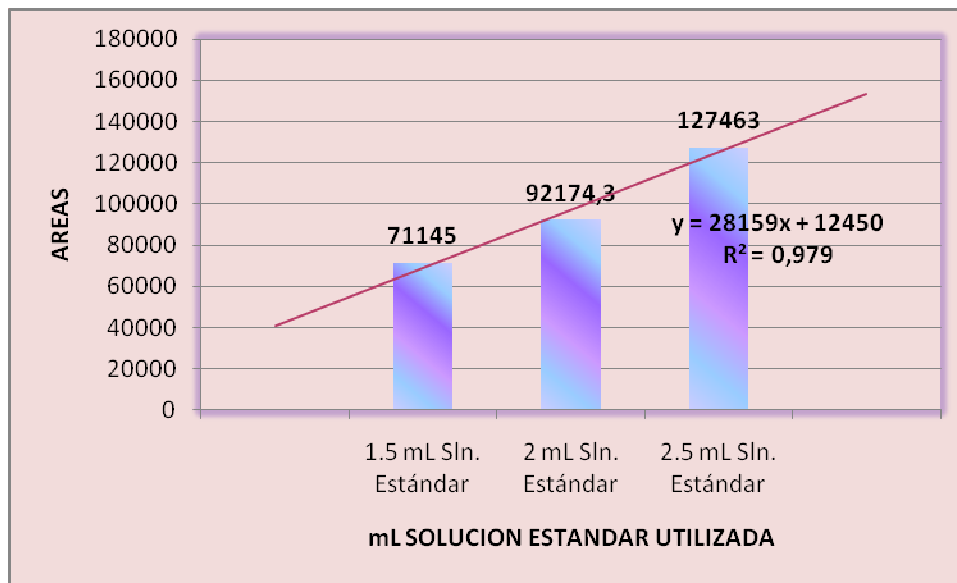
**GRÁFICO No. 19. AREAS DEL ESTANDAR UTILIZADOS PARA LA OBTENCIÓN DEL FACTOR DE RECUPERACION DEL PRINCIPIO ACTIVO QUE SE UTILIZA EN LA ENVASADORA DE POLVOS MATEER BURT.**

De lo expuesto en el CUADRO N°10, y GRAFICO N°19, se puede observar que las áreas de los picos del estándar se encuentran dentro de los valores de desviación estándar que la empresa Betapharma S.A. considera aceptables y óptimos para el análisis de los medicamentos que se fabrican como es  $\pm 5\%$  que corresponde a 326926.35 y 295790.51 respectivamente, una media de 311358.43 y una desviación estándar relativa de 1.068877695 la cual se encuentra dentro de los valores.

**CUADRO N°11. FACTOR DE RECUPERACION DE LAS SUPERFICIES CONTAMINADAS EN FUNCION DEL VOLUMEN DE DISOLUCION UTILIZADA EN LA ENVASADORA DE POLVOS MATEER BURT**

Muestra	mL tomados Sln. Estándar	Área
X <sub>m1</sub>	1.5	71145
X <sub>m2</sub>	2.0	92174.3
X <sub>m3</sub>	2.5	127463

FUENTE: METODO DE LIMPIEZA EN EL DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD BETAPHARMA S.A. 2010. M.MERINO



**GRÁFICO No. 20. COMPARACIÓN ENTRE LAS ÁREAS DEL ESTÁNDAR Y LAS ÁREAS DE LOS mL. TOMADOS PARA LA OBTENCION DEL FACTOR DE RECUPERACION QUE SE UTILIZA EN LA ENVASADORA DE POLVOS MATEER BURT, EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA BETAPHARMA S.A. DURANTE EL PERIODO MAYO – JULIO 2010.**

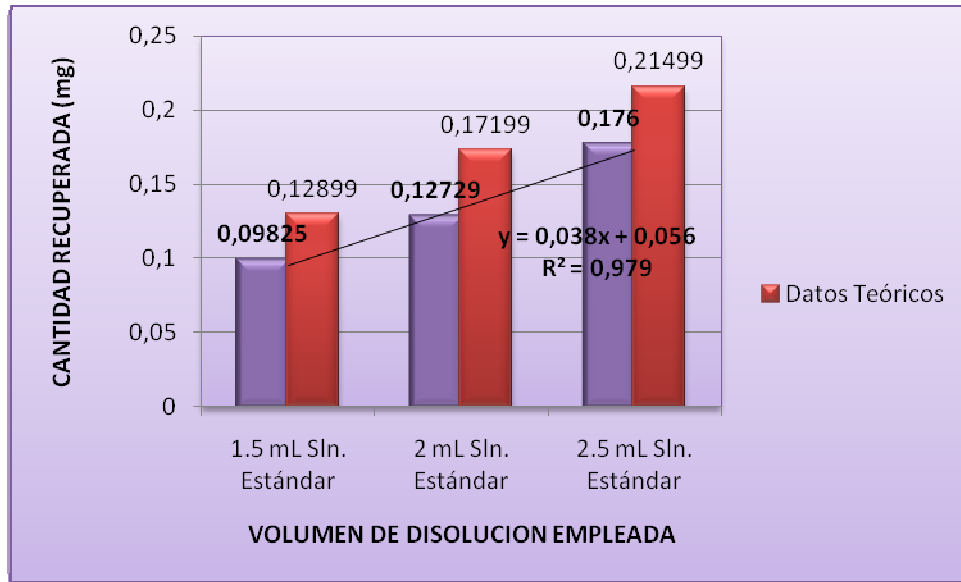
Como se observa en los CUADROS N°10, y N°11 y GRÁFICO N°20, las áreas van aumentando debido a los mL de contaminación de la solución Estándar que son 1.5, 2, y 2.5mL.



**CUADRO N°12. CANTIDAD RECUPERADA CON RESPECTO A LOS mL TOMADOS DE LA SOLUCIÓN ESTÁNDAR PARA LA OBTENCIÓN DEL FACTOR DE RECUPERACION QUE SE UTILIZA EN LA ENVASADORA DE POLVOS MATEER BURT, DURANTE EL PERIODO MAYO – JULIO 2010.**

Muestra	mL tomados Sln. Estándar	mg de Contaminación	Cantidad Recuperada (mg)
X <sub>m1</sub>	1.5	0.12899	0.09825
X <sub>m2</sub>	2.0	0.17199	0.12729
X <sub>m3</sub>	2.5	0.21499	0.1760

FUENTE: METODO DE LIMPIEZA EN EL DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD BETAPHARMA S.A. 2010. M.MERINO



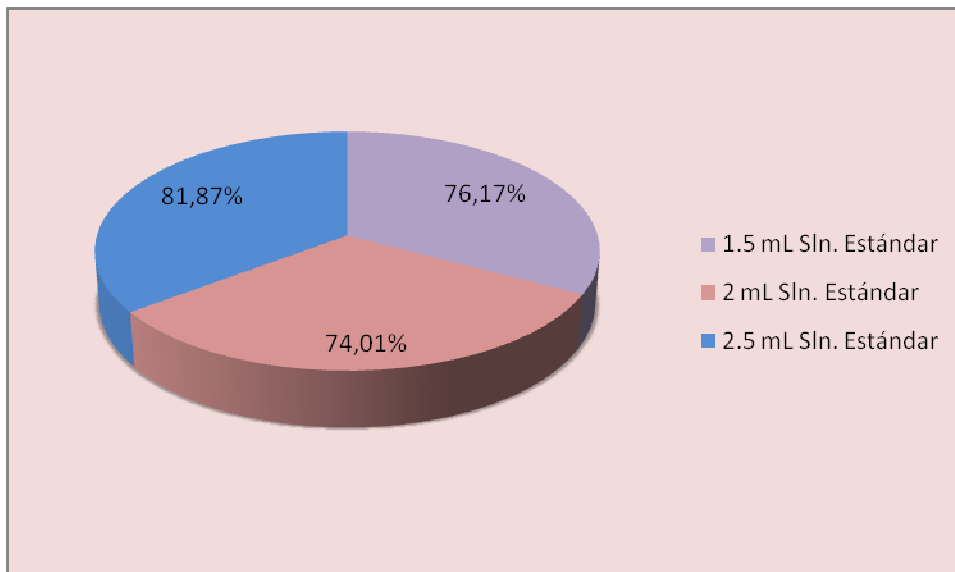
**GRÁFICO No. 21. COMPARACIÓN ENTRE LA CANTIDAD RECUPERADA Y LOS mL. TOMADOS PARA LA OBTENCIÓN DEL FACTOR DE RECUPERACION QUE SE UTILIZA EN LA ENVASADORA DE POLVOS MATEER BURT, EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA BETAPHARMA S.A. DURANTE EL PERIODO MAYO – JULIO 2010.**

Como se observa en el CUADRO N°12, y GRÁFICO N°21, la cantidad de recuperación va aumentando por la cantidad de mL tomados de estándar debido a la técnica de la misma que se puede aplicar cuando la extracción se utiliza para quitar la superficie residuos.

**CUADRO N°13. DATOS DEL % DE RECUPERACIÓN QUE SE UTILIZA EN LA ENVASADORA DE POLVOS MATEER BURT, EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA BETAPHARMA S.A. DURANTE EL PERIODO MAYO – JULIO 2010.**

Muestra	mL tomados Sln. Estándar	mg de Contaminación	Cantidad Recuperada (mg)	% Recuperación
X <sub>m1</sub>	1.5	0.12899	0.09825	76.17
X <sub>m2</sub>	2.0	0.17199	0.12729	74.01
X <sub>m3</sub>	2.5	0.21499	0.1760	81.87
			X <sub>Mt</sub>	77.35
			SD±	4.060689597
			RSD	5.249760306

FUENTE: METODO DE LIMPIEZA EN EL DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD BETAPHARMA S.A. 2010. M.MERINO



**GRÁFICO No. 22. COMPARACIÓN ENTRE EL % DE RECUPERACIÓN Y LOS mL. TOMADOS PARA LA OBTENCION DEL FACTOR DE RECUPERACION QUE SE UTILIZA EN LA ENVASADORA DE POLVOS MATEER BURT, EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA BETAPHARMA S.A. DURANTE EL PERIODO MAYO – JULIO 2010.**

Como se puede apreciar en el CUADRO N°13, GRÁFICO N°22, el porcentaje de recuperación es mayor a 70% esto quiere decir que si cumple el criterio de aceptación para la recuperación de los residuos de la superficie que se estudia.

**CUADRO N°14. DATOS TOMADOS PARA LA OBTENCION DEL ARL (NIVEL ACEPTABLE DE RESIDUOS) EN LA ENVASADORA DE POLVOS MATEER BURT, EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA BETAPHARMA S.A. DURANTE EL PERIODO MAYO – JULIO 2010.**

$ARL = \frac{R \times Kg \text{ por lote Amoxicilina} \times \text{Área de muestreo} \times f}{SSA}$	
R (mg/Kg)	0,5 ppm
Kg por lote Amoxicilina	100 Kg
Área de muestreo	25 cm <sup>2</sup>
f (factor de Recuperación)	0,7735
SSA (Área de la Superficie problema del equipo)	9751,66 cm <sup>2</sup>

FUENTE: METODO DE LIMPIEZA EN EL DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD BETAPHARMA S.A. 2010. M.MERINO

$$ARL = \frac{0.5 \frac{mg}{kg} \times 100 Kg \times 25 cm^2 \times 0.7735}{9751.66 cm^2}$$

$$ARL = 0.099 \text{ mg de Amoxicilina}/25cm^2$$

De lo expuesto en el CUADRO N°14, para el cálculo del ARL se utilizó la ecuación anterior debido que para los productos fabricados en equipos multi-producto, un ARL puede calcularse de tal manera que no sea más de 10 ppm de cualquier producto. Para las formas de dosificaciones sólidas muy potentes o inyectables, los límites pueden necesitar ser fijado en 1 ppm o menos, es por esta razón que se trabajó con 0,5 ppm. El método de ARL es necesario porque permiten un cálculo preciso de la cantidad de residuos presentes en una superficie en el momento del muestreo, además es un parámetro muy importante en la Validación de la limpieza de la Envasadora de polvos Mateer Burt, porque una vez obtenidos el dato del Factor de Recuperación se puede determinar si los niveles de residuos en cada muestra están dentro de los límites aceptables.

## CAPITULO IV

### 4. CONCLUSIONES

1. Se ejecutó el análisis sobre la envasadora previo y posterior a la manufactura de la suspensión de amoxicilina, a fin de obtener los datos necesarios para la validación del método de limpieza, se puede concluir diciendo que estos cumplen con las especificaciones establecidas y por lo tanto el método HPLC para evaluar la limpieza son validos y fiables para la determinación cuantitativa de Amoxicilina
2. Se analizó si existen residuos del producto de Amoxicilina después de la limpieza de la envasadora de polvos Mateer Burt y se demostró que los residuos de cualquier contaminante tras la limpieza radical siempre estarán por debajo de los limites especificados, sea cual sea el orden de fabricación de los productos.
3. Los resultados obtenidos están dentro de los límites de aceptación de residuos conociendo que en la máquina se tomó muestras de residuos mediante métodos de Inspección visual, de Swab y de aguas de enjuague. Estas muestras fueron analizadas cumpliendo el método de inspección visual. Con respecto al método de Swab, el criterio de aceptación para la máquina es máximo  $0.099 \text{ mg}/25\text{cm}^2$ , los resultados estuvieron en un rango de  $0,000112$  y  $0,000436 \text{ mg}/25\text{cm}^2$ , verificándose que se encontraron debajo del límite; el criterio de aceptación para la recuperación es  $\geq 70\%$  de residuos de superficie en estudio, se tomó tres muestras (1.5; 2.0; y 2.5 mL de solución estándar), obteniéndose 76.17; 74.01 y 81.87% cumpliéndose a cabalidad; el nivel aceptable de residuos (ARL) fue  $0.099 \text{ mg Amoxicilina}/25\text{cm}^2$ . Con el método de Aguas de Enjuague realizadas mediante conductividad, el criterio de aceptación de la concentración del detergente es máximo 20 ppm, obteniéndose 1.58 ppm, cumpliendo satisfactoriamente; por lo que se declaró “MÉTODO VALIDADO”.

4. Se demostró que el método de limpieza de la Envasadora de polvos Mateer Burt es eficaz para remover residuos de cualquier principio activo y la cantidad residual del agente de limpieza se encuentra por debajo de los límites establecidos garantizando así la seguridad terapéutica y calidad de los lotes fabricados en el mismo equipo.
5. Se logró definir y estandarizar el proceso de Limpieza de la envasadora de polvos MATEER BURT antes y después del proceso de fabricación de Amoxicilina 250mg/5mL polvo para suspensión oral x 60 mL, mediante cromatografía líquida de alta resolución en la industria farmacéutica BETAPHARMA S.A- Quito, además se logro comprobar que la limpieza es efectiva y no permite la contaminación de un principio activo con otro, conociendo que el criterio de aceptación para la máquina es máximo  $0.099 \text{ mg}/25\text{cm}^2$ , y los resultados estuvieron en un rango de  $0,000112$  y  $0,000436 \text{ mg}/25\text{cm}^2$ , verificándose que estos se encuentran por debajo de los límites establecidos por la empresa para su óptimo desempeño y demostrando de esta forma que el Método de Limpieza es adecuado.
6. Se estableció una guía y el procedimiento escrito como base de trabajo para llegar a estandarizar los procedimientos de limpieza, constituyendo un modelo para ejecutar validaciones de limpieza en el área de producción de la Industria Farmacéutica Betapharma S.A y para asegurar que los resultados sean confiables, reproducibles, precisos y exactos en el rango de trabajo rutinario. Se procedió a la elaboración del instructivo de trabajo y Protocolo para el procedimiento que se realizó dentro del presente trabajo investigativo.

## CAPITULO V

### 5. RECOMENDACIONES

1. Con respecto al muestreo directo de las superficies de los equipos:
  - Se debe verificar previamente la inspección visual.
  - Se recomienda muestrear siempre los mismos puntos críticos para evitar variaciones significativas en los resultados y en un ambiente de GMP para prevenir cualquier contaminación de la muestra
  - Para tomar la segunda muestra del punto crítico se recomienda tomarla de otro lugar de la misma pieza del equipo a muestrear, observando que esté completamente seco.
  - Una vez concluida la limpieza del equipo, se realiza el muestreo antes de que transcurra 24 horas con el fin de prevenir cualquier degradación que podría presentarse en los productos
  - Se debe documentar en el cuaderno de Validación la tarea de muestreo con el fin de demostrar que los procedimientos apropiados fueron tomados en cuenta para la realización de este análisis. Teniendo en cuenta que cualquier error deberá ser documentado con la finalidad de adoptar medidas correctivas
  
2. Con respecto a la preparación de muestras
  - Se debe verificar que los equipos en este caso la balanza analítica y el potenciómetro estén previamente calibrados para efectuar el pesaje y la regulación del pH de la fase móvil, debido a que la calibración es un proceso mediante el cual se establece si el desempeño de los instrumentos satisface las especificaciones establecidas.

3. Antes y después de tomar la muestra es conveniente:

- Que la persona encargada esté equipada correctamente y de este modo evitar la contaminación de las muestras con sustancias o partículas extrañas, además es recomendable que la misma persona que está realizando el estudio sea quien tome las muestras con el fin de asegurar la confiabilidad del estudio.
- Se debe dejar el hisopo utilizado para la toma de muestras esté en contacto con el Tampón fosfato pH=5.0 al menos una media hora y además hay que agitarle frecuentemente para facilitar la extracción del contaminante, y después obtener buenos resultados.
- En caso de demoras inesperadas para el análisis se debe mantener los viales tapados con papel aluminio y en refrigeración.

## CAPITULO VI

### 6. RESUMEN

Validar el Método de Limpieza de la Envasadora Mateer Burt para fabricación de Amoxicilina en BETAPHARMA S.A.- Quito, de Mayo–Julio 2010, demostrando que la limpieza del equipo es eficaz para remover residuos de principio activo, el agente de limpieza se encuentra debajo del límite garantizando la seguridad terapéutica y calidad de lotes fabricados.

Inmediatamente limpiada la máquina se tomó muestras de residuos mediante métodos de Inspección visual, de Swab y de aguas de enjuague. Fueron analizadas cumpliendo el método de inspección visual, evaluadas cualitativamente la efectividad del procedimiento de limpieza. Con el método de Swab, el criterio de aceptación para la máquina es máximo 0.099 mg/25cm<sup>2</sup>, los resultados estuvieron en un rango de 0,000112 y 0,000436 mg/25cm<sup>2</sup>, verificándose que se encontraron debajo del límite; el criterio de aceptación para la recuperación es  $\geq 70\%$  de residuos de superficie en estudio, se tomó tres muestras (1.5; 2.0; y 2.5 mL de solución estándar), obteniéndose 76.17; 74.01 y 81.87% cumpliéndose a cabalidad; el nivel aceptable de residuos (ARL) fue 0.099 mg Amoxicilina/25cm<sup>2</sup>. Con el método de Aguas de Enjuague realizadas mediante conductividad, el criterio de aceptación de la concentración del detergente es máximo 20 ppm, obteniéndose 1.58 ppm, cumpliendo satisfactoriamente.

Determinándose que el método por cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) son validos y fiables para la determinación cuantitativa de Amoxicilina, con los líquidos de limpieza cumpliendo con los criterios de aceptación, por lo que se declaró “MÉTODO VALIDADO”.

Se realizará una revalidación solamente si cambia el método de limpieza ya que no se evaluó el desinfectante, sino los residuales.



## CHAPTER VI

### 6. SUMMARY

To validate the Cleaning Method of the Packing Company Mateer Burt for manufacturing Amoxicillin in Betapharma S.A.- Quito, from May to July 2010.

It demonstrated that the equipment cleaning is efficient to remove residues of active medicine components. The cleaning agent is under the limit guaranteeing therapeutic security and quality in manufactures lots.

Once the machine was cleaned, some samples were taken through the methods of visual inspection, Swab and rinse waters. For the visual inspection method samples were analyzed and the effectiveness of the cleaning procedure was evaluated qualitatively. For the Swab method, the acceptance criterion for the machine is maximum 0,099 mg/25cm<sup>2</sup>; the results had a range of 0,000112 and 0,000436 mg/25cm<sup>2</sup>, it verified that they are under limit. The acceptance criterion for recovery is  $\geq 70\%$  of surface residues in the study. Three samples were taken (1.5; 2.0; and 2.5 mL of standard solution), and 76.17; 74.01 and 81.87% were obtained fully complying. The acceptable residue level (ARL) was 0,099 mg Amoxicillin/25cm<sup>2</sup>. The method of rinse waters was done through conductivity. The acceptance criterion of detergent concentration is maximum 20 ppm. 1.58 ppm was obtained satisfactorily fulfilling the expectations.

It was determined that the method by high performance liquid chromatography (HPLC) is valid and reliable for the quantitative determination of amoxicillin with the cleaning liquids by accomplishing the acceptance criteria. For this reason it was declared to be a "VALIDATED METHOD".

A revalidation will be done only if the cleaning method changes since the disinfectant was not evaluated, but the residuals.

## CAPITULO VII

### 8. BIBLIOGRAFÍA

#### 8.1. BIBLIOGRAFÍA LIBROS:

1. **AGUIRRE, L. et.al.** 2001. Validación de Métodos Analíticos y de Limpieza. Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria (AEFI); 3ª. ed. Bisbal: pp. 156
2. **AMARILES, P.** 2002. El Medicamento: compendio básico para su utilización correcta. Impresos: Medellín Colombia: pp. 27-29.
3. **AMOROSO, A. et.al.** 2002. Claves diagnósticas e Industria Farmacéutica. Farmacéutica. Riobamba; pp. 268 (documento)
4. **ASOCIACION ESPAÑOLA DE FARMACEUTICOS DE LA INDUSTRIA.** 1994. Validación del Método de Limpieza. Barcelona: AEFI. pp. 153
5. **ASOCIACION ESPAÑOLA DE FARMACEUTICOS DE LA INDUSTRIA.** 1996. Validación de Procesos de Producción, formas no estériles. Barcelona: AEFI. pp. 229.
6. **BOYNHAM, M.** 2005 – 2006. Water Quality Parts, Chromatography Columns and Supplies Catalog. Boston: s.edit. V.2, pp. 200 – 290.
7. **BRODIE, D. y otros.** 1980. Societal Needs for Drugs and Drug-related Services. New York: Am J Pharm. pp. 276- 278.

8. **ECUADOR, MINISTERIO DE SALUD.** 2002. Registro Terapéutico del Cuadro Nacional de Medicamentos. 4<sup>ta</sup> ed. Quito: MSP. pp. 329 – 331.
9. **ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS Y BIOLÓGICAS:** productos y artículos de para farmacia. 1993. Vademécum Internacional. 31<sup>ava</sup> ed. Perú: Médicas Medición. pp. 82, 191.
10. **FOURMAN, G. MULLEN, M.** 1993. Determining cleaning validation acceptance limits for pharmaceutical manufacturing operation. Londres: Pharm Tech. V. 4, pp. 189-195
11. **GARCÉS, J. et.al.** 1989. Evaluación y control de calidad de los métodos de análisis químico. VII Control de calidad interlaboratorio: determinación de la repetibilidad y reproducibilidad por ensayos interlaboratorios (segunda parte). Panamá. Ciencia e Industria Farmacéutica. pp. 191-202
12. **GENNARD, A.** 1999. Industria Farmacéutica. Tomo I, 20<sup>a</sup>. ed. Bogotá: Panamericana. pp. 211 – 220.
13. **GOODMAN & GILMAN.** 1996. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 9<sup>na</sup>. ed. Impreso: México: Mc Graw-Hill Interamericana. pp. 3243
14. **INSTRUCTIVOS DE TRABAJO** de BETAPHARMA S.A. 0503-02-02.1 Validación; 1202-12-01.2 Equipo Envasadora de Polvos Mateer Burt
15. **LÓPEZ, J.** 1995. Estadística aplicada a la validación de métodos analíticos. 4<sup>a</sup>. ed. Barcelona: AEFI. pp. 16-19

16. **LLERENA, M.** 2006. Validación de un procedimiento de limpieza en procesos de fabricación de Glibenclamida y Albendazol Tabletas. Tesis Dr. Bio Far. Riobamba. ESPOCH. Facultad de Ciencias. Escuela de Bioquímica y Farmacia pp.17-30.
17. **QUEZADA, C.** 2009. Validación de un Método de Análisis para Ocratoxina A en Café Verde, Utilizando Columnas de Inmunofinidad y Cromatografía Líquida de Alta Resolución. Tesis Bio Far. Riobamba. ESPOCH. Facultad de Ciencias. Escuela de Bioquímica y Farmacia.
18. **ROMAN E.** 1993. Validación de métodos analíticos en el entorno de control de calidad. Industria Farmacéutica. Colombia: s. edit. pp. 137-142.
19. **SALAZAR R.** 2001. Gestión de la Calidad en el Desarrollo y Fabricación Industrial de medicamentos. Glatt Laborotecnic. 6<sup>ta</sup>. ed. Barcelona: pp. 186.
20. **SEMANATE, M.** 2006. Comparación de métodos de cuantificación por HPLC y espectrofotómetro UV visible, en compuesto de Dicloxacilina y Amoxicilina Tesis Dr. Bio Far. Riobamba. ESPOCH. Facultad de Ciencias. Escuela de Bioquímica y Farmacia
21. **VELEZ, F. et.al.** 1999. Enciclopedia Básica del Conocimiento Universal. 3<sup>ra</sup>. ed. Colombia: Norma. pp. 159

## 8.2. BIBLIOGRAFÍA INTERNET

### 22. **AMOXICILINA:** suspensión

<http://spanish.alibaba.com/.../amoxicillin-powder-for-oral-suspension-243327621.html>  
20100408

23. **AMOXICILINA:** estructura  
[http://www.ifarbo.com/ifarbo\\_productos.html?q=58](http://www.ifarbo.com/ifarbo_productos.html?q=58)  
20100519
24. **APLICACIONES INDUSTRIALES,** Validaciones en la Industria Farmacéutica  
[http://www.alavaing.es/ALAVA/prod\\_Validaciones\\_en\\_la\\_Industria\\_Farmacéuticas\\_c0300\\_niv2.html](http://www.alavaing.es/ALAVA/prod_Validaciones_en_la_Industria_Farmacéuticas_c0300_niv2.html)  
20100503
25. **ARTICULOS DE VALIDACIÓN PARA LIMPIEZA**  
[http://www.farmaindustrial.com/esp/articulos/archivos/pdf/validacion\\_gmp\\_glp\\_McNeil.pdf](http://www.farmaindustrial.com/esp/articulos/archivos/pdf/validacion_gmp_glp_McNeil.pdf)  
20100319
26. **AVANCES DE LA CIENCIA Y TECNOLOGÍA:** validación de limpieza  
<http://www.ugr.es/~ars/abstract/340.pdf>  
20100713
27. **BOLETÍN DE FÁRMACOS INVESTIGACIONES Y APLICACIONES:**  
Críticas a la industria farmacéutica,  
<http://www.boletinfarmacos.org/062004/Noticias%20de%20la%20Industria>.  
20100606
28. **CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA**  
[http://es.labquimica.org/quim/Cromatograf%C3%ADa\\_1%C3%ADquida](http://es.labquimica.org/quim/Cromatograf%C3%ADa_1%C3%ADquida)  
20100414
29. **CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA RESOLUCIÓN HPLC**  
<http://labquimica.wordpress.com/2008/02/07/cromatografia-liquida-de-alta-eficiencia-hplc/>  
20100719

30. **DETERGENTES:** utilizados en la limpieza de equipos en la industria farmacéutica  
<http://64.233.187.104/search?q=cache:s95FYUI5J:responsabilidadintegral.org/nuevo/detergente.docvalidaciondeprocedimientosdelimpieza&hl>  
20100517
31. **ENFOQUE ALTERNATIVOS A LA INDUSTRIA FARMACEUTICA**  
<http://www.qassure.com.ar/newsletter/validacionlimpieza>  
20100707
32. **GUÍA SOBRE LAS BPM DE LA FDA**  
<http://www.fda.gov/cder/audiencias/iact/dosage.htm>  
20100423
33. **GUÍA DE LA OMS SOBRE LOS REQUISITOS DE LAS PRACTICAS ADECUADAS DE FABRICACIÓN**  
<http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9810.pdf>  
20100501
34. **GUIA PARA LAS INSPECCIONES DE LA VALIDACIÓN DE LOS PROCESOS DE LIMPIEZA**  
[http://www.fda.gov/ora/inspect\\_ref/igs/valid.html](http://www.fda.gov/ora/inspect_ref/igs/valid.html)  
20100611
35. **GUIA REGIONAL DE VERIFICACIÓN DE BPM**  
[http://64.233.161.104/search?q=cache:vo9w1G6jJgG:www.paho.org/Spnish/AD/THS/EV/IVconf\\_BPM](http://64.233.161.104/search?q=cache:vo9w1G6jJgG:www.paho.org/Spnish/AD/THS/EV/IVconf_BPM)  
20100516
36. **INDUSTRIA FARMACEUTICA**  
<http://infoleg.mecon.gov.ar/txtnoama/dto202-2003-95.htm>  
20100604

37. **LAMPKIN, N.** Medicamentos. Control de Calidad.  
<http://carn.ua.es/CIBIO/Pages/CBCalidad.html>  
20100706
38. **NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-164-SSA1-1998. Buenas prácticas de fabricación para fármacos**  
<http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/164ssa18.html>  
20100408.
39. **NOTICIAS DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA: Críticas**  
[www.monografias.com](http://www.monografias.com) > Salud > General  
20100525
40. **NOTICIAS DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA: Dificultades**  
<http://www.boletinfarmacos.org/062004/Noticias%20de%20la%20Industria.htm>  
20100627
41. **OPTIMIZACIÓN, VALIDACIÓN Y MODELIZACIÓN DE UN PROCESO DE FABRICACIÓN DE SUSPENSIONES.** Desarrollo de una aplicación interactiva multimedia  
[http://www.validacióndecomprimidos\\_hplc.html](http://www.validacióndecomprimidos_hplc.html)  
20100507
42. **PRINCIPIOS GENERALES:** validación de los procesos en la industria farmacéutica, centro para el control estatal de la calidad de los medicamentos, amoxicilina  
<http://www.cecmec.sld.cu/Docs/Buenas%20Practicas/Reg.%20594%20Valid.%20Proc.%20Ind.%20F.pdf>  
20100724

## CAPÍTULO VIII

### 8. ANEXOS

#### ANEXO No. 1. PUNTOS CRITICOS EN LA ENVASADORA MATEER BURT



FOTOGRAFÍA No. 1. PUNTO CRITICO, ENVASE DE POLVOS



FOTOGRAFÍA No. 2. PUNTO CRITICO, TOLVA PARTE SUPERIOR





**FOTOGRAFÍA No. 3. PUNTO CRITICO, TOLVA PARTE INFERIOR**



**FOTOGRAFÍA No. 4. PUNTO CRITICO, BANDA**

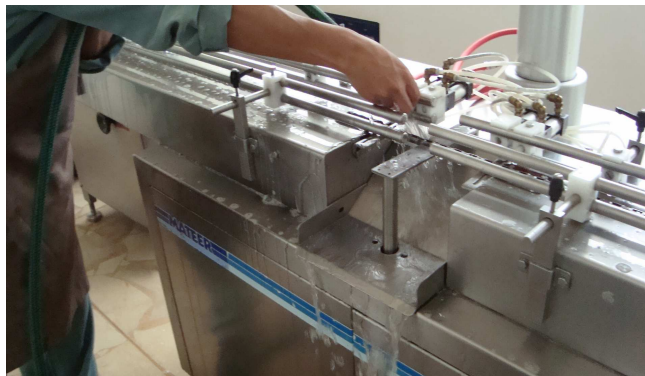


**FOTOGRAFÍA No. 5. PUNTO CRITICO, SELLADORA**

**ANEXO No. 2. LIMPIEZA DE LA ENVASADORA DE POLVOS MATEER BURT**



**FOTOGRAFÍA No. 6. LIMPIEZA DE LA ENVASADORA DE POLVOS MATEER BURT**



**FOTOGRAFÍA No.7. LIMPIEZA DE LA ENVASADORA**

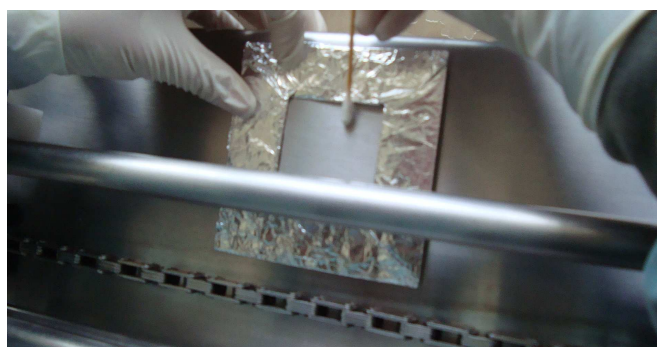


**FOTOGRAFÍA No.8. LAVADO DE LA TOLVA POR UN OPERARIO**

**ANEXO No. 3. TOMA DE MUESTRAS EN LOS DISTINTOS PUNTOS CRITICOS**



**FOTOGRAFÍA No.9. TOMA DE MUESTRAS DE RESIDUOS DE LA TOLVA DESPUES DE LA LIMPIEZA**

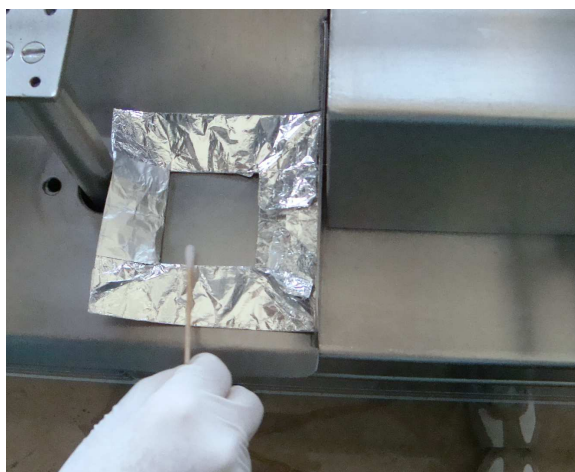


**FOTOGRAFÍA No.10. TOMA DE MUESTRAS DE RESIDUOS DE LA BANDA DESPUES DE LA LIMPIEZA, ANTES DE LA PRODUCCIÓN**



**FOTOGRAFÍA No.11. TOMA DE MUESTRAS DE RESIDUOS DE LA BANDA DESPUES DE LA LIMPIEZA, DESPUES DE LA PRODUCCIÓN DE AMOXICILINA**

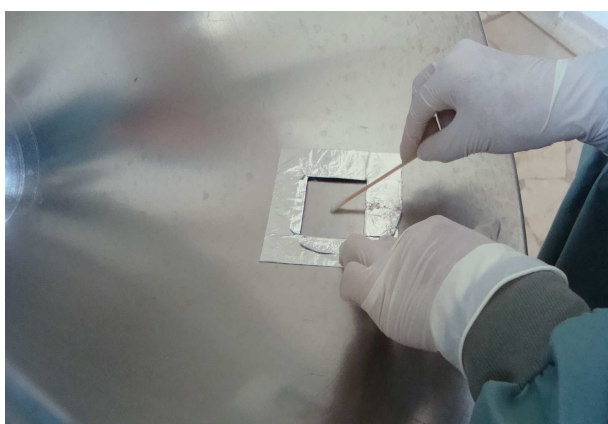




**FOTOGRAFÍA No.12. TOMA DE MUESTRAS DE RESIDUOS EN EL ENVASE DE POLVOS DESPUES DE LA LIMPIEZA, Y PRODUCCIÓN DE AMOXICILINA**



**FOTOGRAFÍA No.13. CONTAMINACIÓN CON ESTANDAR EN LA TOLVA PARA LA OBTENCIÓN DEL FACTOR DE RECUPERACION**



**FOTOGRAFÍA No.14. TOMA DE MUESTRA DESPUES DEL SECADO DE LA CONTAMINACIÓN CON ESTANDAR EN LA TOLVA**



**FOTOGRAFÍA No.15. TOMA DE MUESTRA DEL AGUA DEL ULTIMO ENJUAGUE**



**FOTOGRAFÍA No.16. AGUA DEL ULTIMO ENJUAGUE**

**ANEXO No. 4. SIGNIFICADO POR SUBCÓDIGOS PARA PROTOCOLOS DE VALIDACION:**

SUBCÓDIGO A: Capítulo de Validación DEL Informe 32 de O.M.S.

05                                   VALIDACIÓN

SUBCÓDIGO B: Tipos de Protocolos.

00	Protocolos de Validación generales
01	Protocolos de Validación de sistemas
02	Protocolos de Validación de equipos
03	Protocolos de Validación de procesos
04	Protocolos de Validación de limpieza
05	Protocolos de Validación de Métodos analíticos

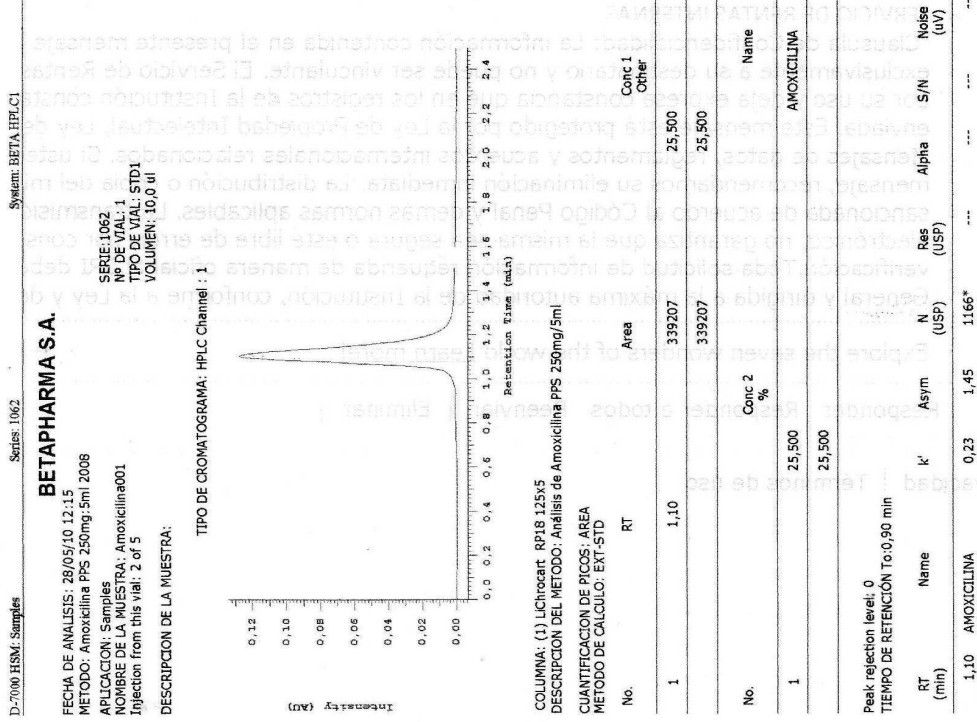
SUBCÓDIGO C: Distribución en las diferentes áreas según normas GMP.

00	Áreas en general
10	Área blanca
20	Área gris clara
40	Área gris oscura
50	Área Negra

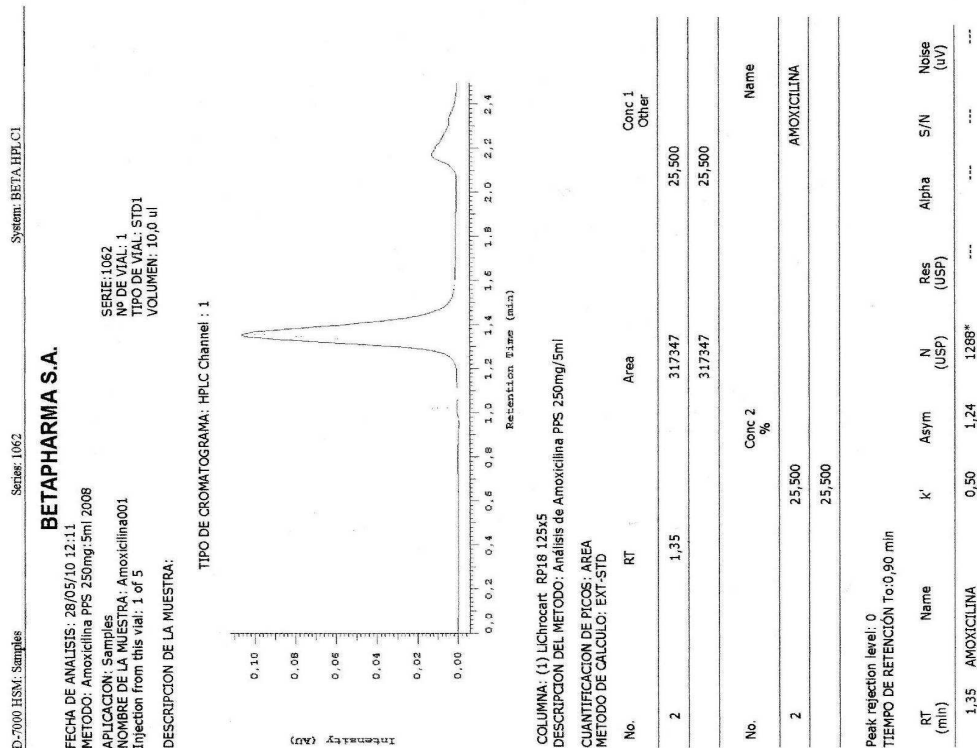
SUBCÓDIGO D:

Orden ascendente de creación (2 dígitos).

ANEXO No. 5. CROMATOGRAMAS DEL ESTANDAR DE AMOXICILINA

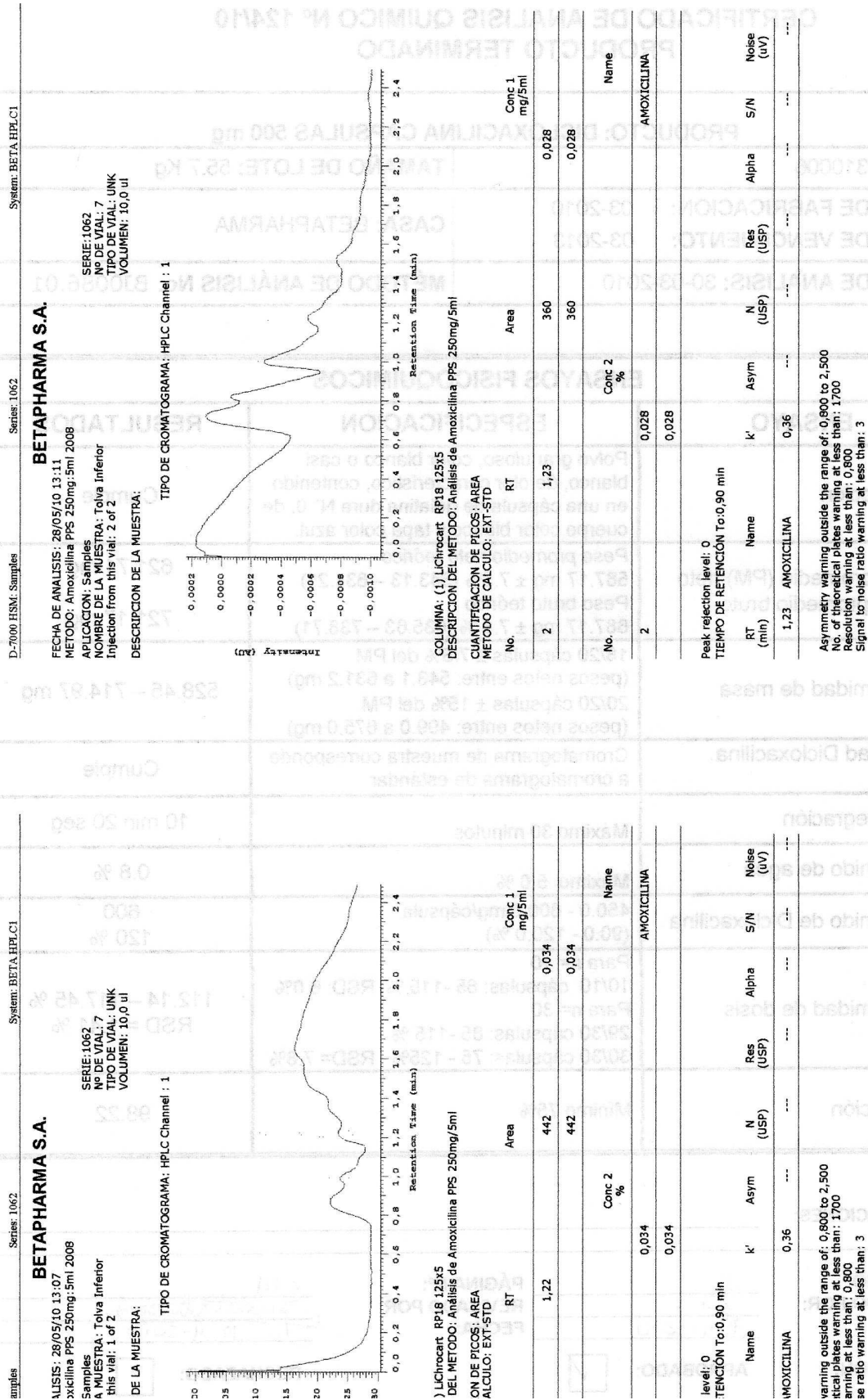


WARNING: Criterion for No. of Theoretical Plates not satisfied.  
 Asymmetry warning outside the range of: 0,600 to 2,500  
 No. of theoretical plates warning at less than: 1700  
 Resolution warning at less than: 0,800  
 Signal to noise ratio warning at less than: 3



WARNING: Criterion for No. of Theoretical Plates not satisfied.  
 Asymmetry warning outside the range of: 0,600 to 2,500  
 No. of theoretical plates warning at less than: 1700  
 Resolution warning at less than: 0,800  
 Signal to noise ratio warning at less than: 3

ANEXO No. 6. CROMATOGRAMAS DE LA TOLVA INFERIOR





ANEXO No. 7. CROMATOGRAMAS DEL PLACEBO

D-7000 HSM: Samples Series: 1091 System: BETA.HPLC.I

Chrom Type: HPLC Channel: 1

Vial Number: 12

Name	Mean RT (min)	Conc 1 mg/5ml 1	Conc 1 mg/5ml 2	Mean CONC1
AMOXICILINA	0,00	0,000	0,000	0,000

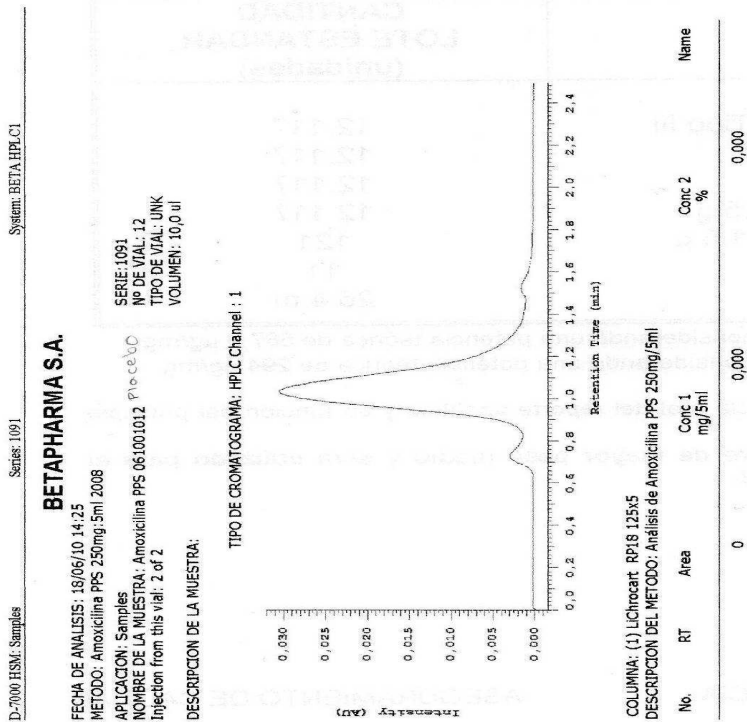
Vial Summary for Channel 1

Statistics Report for Repetitive Injections (Channel 1)

Injections: 1, 2

Concentration (Conc1)

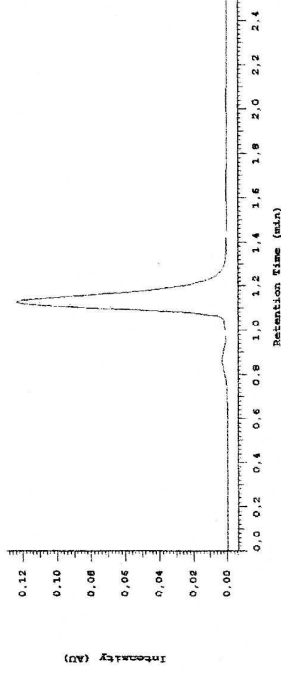
Name	Mean Conc.1 mg/5ml	Standard Deviation	% Standard Deviation	Variance
AMOXICILINA	0,000	0,000E+00	---	0,000E+00



ANEXO No. 8. CROMATOGRAMAS DEL FACTOR DE RECUPERACION Y DILUCIONES

D-7000 HSM, Samples  
 Series: 1121  
 System: BETA.HPLC1  
**BETAPHARMA S.A.**  
 FECHA DE ANALISIS: 09/07/10 12:53  
 METODO: Amoxicilina PPS 250mg, 5ml 2008  
 APLICACION: Samples  
 Nº DE VIAL: 1  
 NOMBRE DE LA MUESTRA: Estándar Amoxicilina001  
 Inyection from this vial: 2 of 5  
 SERIE: 1121  
 Nº DE VIAL: 1  
 TIPO DE VIAL: STD1  
 VOLUMEN: 10,0 µl  
 DESCRIPCION DE LA MUESTRA:

TIPO DE CROMATOGRAMA: HPLC Channel : 1



COLUMNA: (1) Lichrocart RP18 125x5  
 DESCRIPCION DEL METODO: Analisis de Amoxicilina PPS 250mg/5ml  
 CUANTIFICACION DE PICOS: AREA  
 METODO DE CALCULO: EXT-STD

No.	RT	Area	Conc.1	Other
1	1,12	313878	22,876	
		313878	22,876	

No.	Conc 2 %	Name
1	9,150	AMOXICILINA
	9,150	

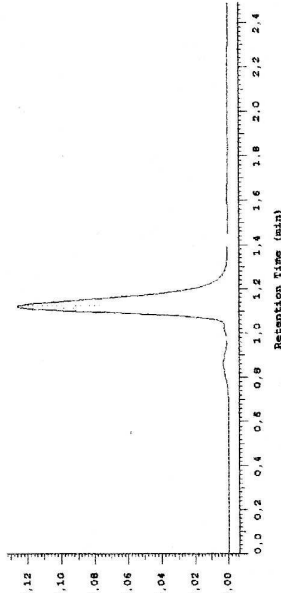
Peak rejection level: 0  
 TIEMPO DE RETENCION To:0,90 min

RT (min)	Name	k'	Asym	N (USP)	Res (USP)	Alpha	S/N	Noise (UV)
1,12	AMOXICILINA	0,25	1,52	1194*				

WARNING: Criterion for No. of Theoretical Plates not satisfied.  
 Asymmetry warning outside the range of: 0,800 to 2,500  
 No. of theoretical plates warning at less than: 1700  
 Resolution warning at less than: 0,800  
 Signal to noise ratio warning at less than: 3

Samples  
 Series: 1121  
 System: BETA.HPLC1  
**BETAPHARMA S.A.**  
 ANALISIS: 09/07/10 12:49  
 Amoxicilina PPS 250mg, 5ml 2008  
 : Samples  
 Nº DE VIAL: 1  
 NOMBRE DE LA MUESTRA: Estándar Amoxicilina001  
 In this vial: 1 of 5  
 SERIE: 1121  
 Nº DE VIAL: 1  
 TIPO DE VIAL: STD1  
 VOLUMEN: 10,0 µl  
 N DE LA MUESTRA:

TIPO DE CROMATOGRAMA: HPLC Channel : 1



(1) Lichrocart RP18 125x5  
 N DEL METODO: Analisis de Amoxicilina PPS 250mg/5ml  
 CION DE PICOS: AREA  
 CALCULO: EXT-STD

No.	RT	Area	Conc.1	Other
1	1,12	313158	22,876	
		313158	22,876	

No.	Conc 2 %	Name
1	9,150	AMOXICILINA
	9,150	

in level: 0  
 RETENCION To:0,90 min

RT (min)	Name	k'	Asym	N (USP)	Res (USP)	Alpha	S/N	Noise (UV)
1,12	AMOXICILINA	0,24	1,48	1256*				

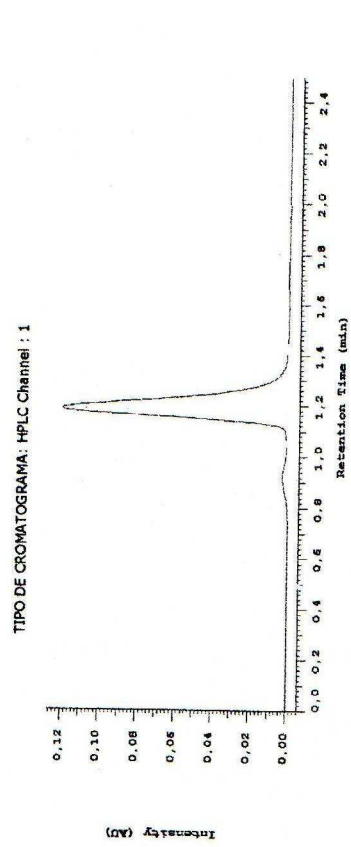
Warning: Criterion for No. of Theoretical Plates not satisfied.  
 Asymmetry warning outside the range of: 0,800 to 2,500  
 No. of theoretical plates warning at less than: 1700  
 Resolution warning at less than: 0,600  
 Signal to noise ratio warning at less than: 3

D-7000 HSM: Samples Series: 1121 System: BETA.HPLCI

**BETAPHARMA S.A.**

FECHA DE ANALISIS: 08/07/10 13:01  
 METODO: Amoxicilina PPS 250mg/5ml 2008  
 APLICACION: Samples  
 NOMBRE DE LA MUESTRA: Estandar Amoxicilina001  
 Inyection from this vial: 4 of 5  
 DESCRIPCION DE LA MUESTRA:

SERIE: 1121  
 No DE VIAL: 1  
 TIPO DE VIAL: STD1  
 VOLUMEN: 10,0 ul



QUMINA: (1) Lichroart RP18 125x5  
 RUPION DEL METODO: Analisis de Amoxicilina PPS 250mg/5ml  
 IDENTIFICACION DE PICOS: AREA  
 METODO DE CALCULO: EXT-STD

No.	RT	Area	Conc 1
1	1,19	313782	22,876
		313782	22,876

No.	Conc 2	Name
1	9,150	AMOXICILINA
	9,150	AMOXICILINA

rejection level: 0  
 TIEMPO DE RETENCION To:0,90 min

RT (min)	Name	k'	Asym	N (USP)	Res (USP)	Alpha	S/N	Noise (uV)
1,19	AMOXICILINA	0,32	1,44	1245*	---	---	---	---

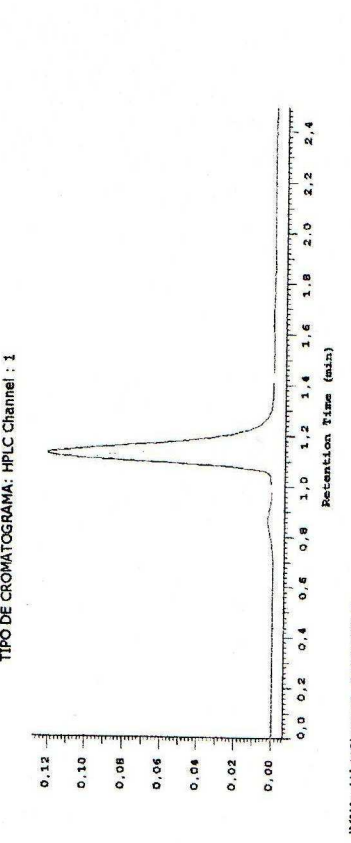
WARNING: Criterion for No. of Theoretical Plates not satisfied.  
 Asymetry warning outside the range of: 0,800 to 2,500  
 No. of theoretical plates warning at less than: 1700  
 Resolution warning at less than: 0,800  
 Signal to noise ratio warning at less than: 3

D-7000 HSM: Samples Series: 1121 System: BETA.HPLCI

**BETAPHARMA S.A.**

FECHA DE ANALISIS: 08/07/10 12:57  
 METODO: Amoxicilina PPS 250mg/5ml 2008  
 APLICACION: Samples  
 NOMBRE DE LA MUESTRA: Estandar Amoxicilina001  
 Inyection from this vial: 3 of 5  
 DESCRIPCION DE LA MUESTRA:

SERIE: 1121  
 No DE VIAL: 1  
 TIPO DE VIAL: STD1  
 VOLUMEN: 10,0 ul



QUMINA: (1) Lichroart RP18 125x5  
 RUPION DEL METODO: Analisis de Amoxicilina PPS 250mg/5ml  
 IDENTIFICACION DE PICOS: AREA  
 METODO DE CALCULO: EXT-STD

No.	RT	Area	Conc 1
1	1,13	312387	22,876
		312387	22,876

No.	Conc 2	Name
1	9,150	AMOXICILINA
	9,150	AMOXICILINA

rejection level: 0  
 TIEMPO DE RETENCION To:0,90 min

RT (min)	Name	k'	Asym	N (USP)	Res (USP)	Alpha	S/N	Noise (uV)
1,13	AMOXICILINA	0,25	1,45	1154*	---	---	---	---

WARNING: Criterion for No. of Theoretical Plates not satisfied.  
 Asymetry warning outside the range of: 0,800 to 2,500  
 No. of theoretical plates warning at less than: 1700  
 Resolution warning at less than: 0,800  
 Signal to noise ratio warning at less than: 3

Series: 1121 System: BETA HPLC1

Chrom Type: HPLC Channel : 1

Vial Number: 1

Name	Mean RT (min)	AREA 1	AREA 2	AREA 3	AREA 4	AREA 5	Mean AREA
AMOXICILINA	1.14	313158	313878	312387	313782	311525	312946

Statistics Report for Repetitive Injections (Channel 1)

Injections: 1, 2, 3, 4, 5

Vial Number: 1

Peak Area

Name	Mean Area	Standard Deviation	% Standard Deviation	Variance
AMOXICILINA	312946	9,930E+02	0,32	9,860E+05

Series: 1121 System: BETA HPLC1

**BETAPHARMA S.A.**

LUISIS: 09/07/10 13:04

Amoxicilina PPS 250mg/5ml, 2008

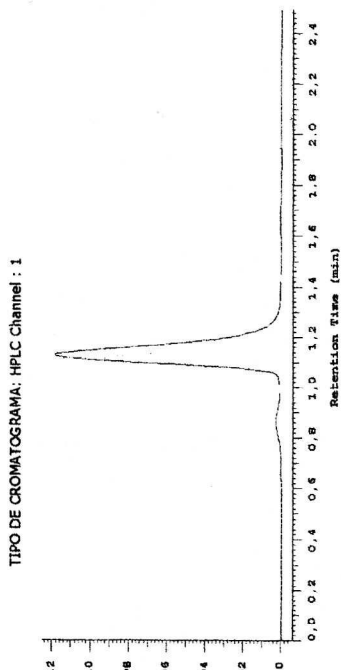
Samples

Nº DE VIAL: 1

A MUESTRA: Estándar Amoxicilina001

this vial: 5 of 5

DE LA MUESTRA: VOLUMEN: 10,0 uI



Lichroart RP18 125x5  
DEL METODO: Análisis de Amoxicilina PPS 250mg/5ml

UN DE PÍCOS: AREA

ALCULO: EXT-STD

RT	Area	Conc 1	Other
1,13	311525	22,876	
	311525	22,876	

Conc 2 %	Name
9,150	AMOXICILINA
9,150	

level: 0

TECNICIÓN To:0,90 min

Name	k'	Asym	N (USP)	Res (USP)	Alpha	S/N	Noise (uV)
AMOXICILINA	0,25	1,47	1093*	...	...	...	...

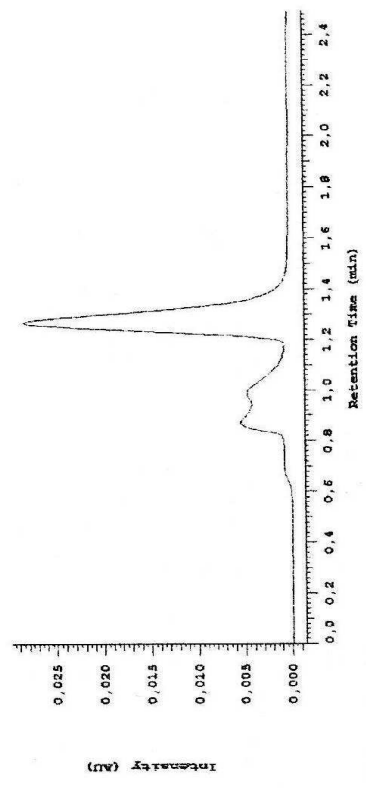
tion for No. of Theoretical Plates not satisfied.  
ring outside the range of: 0.800 to 2.500  
at plates warning at less than: 1700  
ning at less than: 0.800  
ratio warning at less than: 3

**BETAPHARMA S.A.**

FECHA DE ANALISIS: 06/07/10 13:08  
 METODO: Amoxicilina PPS 250mg/5ml 2008  
 APLICACION: Samples  
 NOMBRE DE LA MUESTRA: Contaminacion 1.5  
 Inyection from this vial: 1 of 3  
 SERIE: 1121  
 Nº DE VIAL: 2  
 TIPO DE VIAL: UNK  
 VOLUMEN: 10,0 ul

DESCRIPCION DE LA MUESTRA:

TIPO DE CROMATOGRAMA: HPLC Channel : 1



COLUMNA: (1) LiChrocart RP18 125x5  
 DESCRIPCION DEL METODO: Analisis de Amoxicilina PPS 250mg/5ml

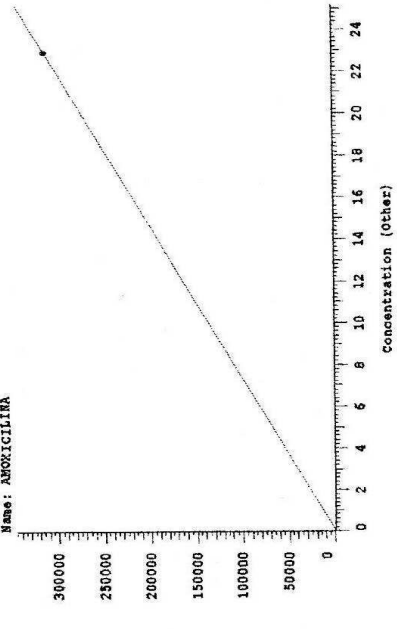
No.	RT	Area	Conc 1 mg/5ml	Conc 2 %	Name
0		0	0,000	0,000	

Peak rejection level: 0

**Channel 1 Calibration Curves and Results**

Name: AMOXICILINA  
 RT= 1,14 min  
 2xSD = 1,986e+003

A<sub>0</sub> = 0,000e+000  
 A<sub>1</sub> = 7,310e-005  
 A<sub>2</sub> = 0,000e+000  
 A<sub>3</sub> = 0,000e+000



**Chrom Type: HPLC Channel : 1**

Name	PS	A0	A1	A2	A3	2xSD	Units
AMOX	5	0,000E+00	7,310E-05	0,000E+00	0,000E+00	1,986E+03	Other

t Squares Analysis  
 r: Linear - f(Response)  
 High zero: YES  
 Int factor: 1.0

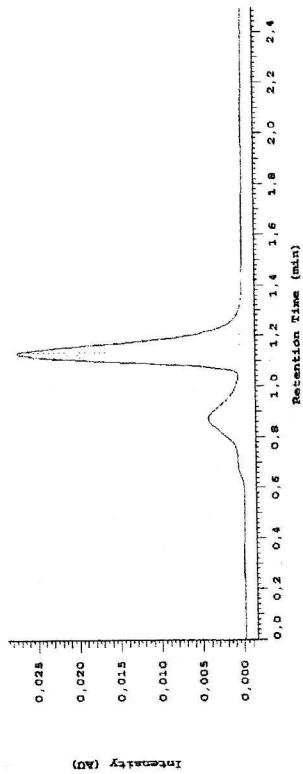
D-7000 HSM: Samples Series: 1121 System: BETA.HPLCI

**BETAPHARMA S.A.**

FECHA DE ANALISIS: 08/07/10 13:16  
 METODO: Amoxicilina PPS 250mg/5ml 2008  
 APLICACION: Samples  
 NOMBRE DE LA MUESTRA: Contaminacion 1.5  
 Inyection from this vial: 3 of 3  
 TIPO DE VIAL: UNK  
 VOLUMEN: 10,0 ul

DESCRIPCION DE LA MUESTRA:

TIPO DE CROMATOGRAMA: HPLC Channel : 1



COLUMNA: (1) Lichroart RP18 125x5  
 DESCRIPCION DEL METODO: Analisis de Amoxicilina PPS 250mg/5ml  
 CUANTIFICACION DE PICOS: AREA  
 METODO DE CALCULO: EXT-STD  
 CANTIDAD DE MUESTRA: 1

No.	RT	Area	Conc 1 mg/5ml
1	1,13	70769	103,945
		70769	103,945

No.	Conc 2 %	Name
1	41,578	AMOXICILINA
	41,578	

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

RT (min)	Name	k'	Asym	N (USP)	Res (USP)	Alpha	S/N	Noise (uV)
1,13	AMOXICILINA	0,26	1,39	1076*	---	---	---	---

WARNING: Criterion for No. of Theoretical Plates not satisfied.  
 Asymmetry warning outside the range of: 0.800 to 2.500  
 No. of theoretical plates warning at less than: 1700  
 Resolution warning at less than: 0.800  
 Signal to noise ratio warning at less than: 3

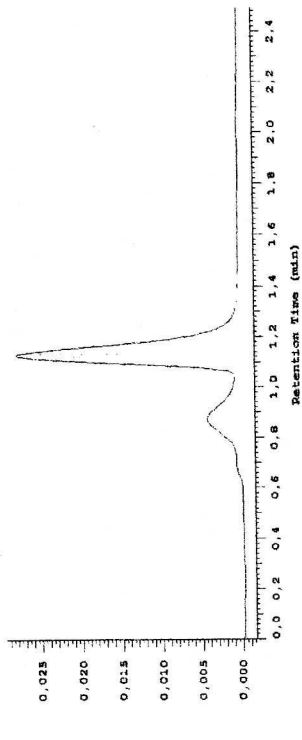
D-7000 HSM: Samples Series: 1121 System: BETA.HPLCI

**BETAPHARMA S.A.**

FECHA DE ANALISIS: 08/07/10 13:12  
 METODO: Amoxicilina PPS 250mg/5ml 2008  
 APLICACION: Samples  
 NOMBRE DE LA MUESTRA: Contaminacion 1.5  
 Inyection from this vial: 2 of 3  
 TIPO DE VIAL: UNK  
 VOLUMEN: 10,0 ul

DESCRIPCION DE LA MUESTRA:

TIPO DE CROMATOGRAMA: HPLC Channel : 1



COLUMNA: (1) Lichroart RP18 125x5  
 DESCRIPCION DEL METODO: Analisis de Amoxicilina PPS 250mg/5ml  
 CUANTIFICACION DE PICOS: AREA  
 METODO DE CALCULO: EXT-STD  
 CANTIDAD DE MUESTRA: 1

No.	RT	Area	Conc 1 mg/5ml
1	1,13	71521	105,049
		71521	105,049

No.	Conc 2 %	Name
1	42,020	AMOXICILINA
	42,020	

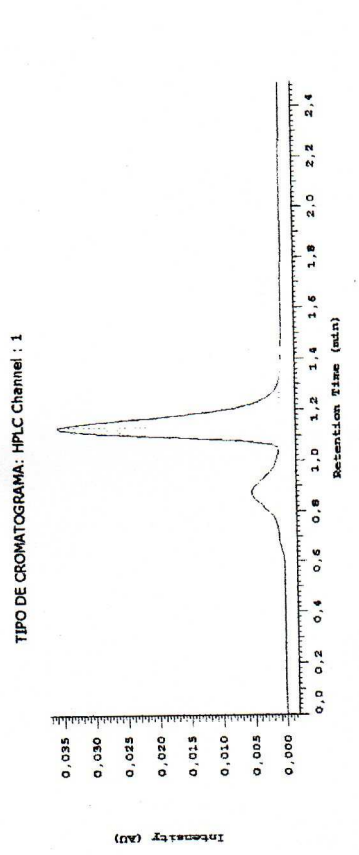
rejection level: 0  
 TIEMPO DE RETENCION To:0,90 min

RT (min)	Name	k'	Asym	N (USP)	Res (USP)	Alpha	S/N	Noise (uV)
1,13	AMOXICILINA	0,26	1,39	1086*	---	---	---	---

WARNING: Criterion for No. of Theoretical Plates not satisfied.  
 Asymmetry warning outside the range of: 0.800 to 2.500  
 No. of theoretical plates warning at less than: 1700  
 Resolution warning at less than: 0.800  
 Signal to noise ratio warning at less than: 3

D-7000 HSM: Samples Series: 1121 System: BETA.HPLC.I

**BETAPHARMA S.A.**  
 FECHA DE ANALISIS: 08/07/10 13:20  
 METODO: Amoxicilina PPS 250mg/5ml 2008  
 APLICACION: Samples  
 NOMBRE DE LA MUESTRA: Contaminacion 2  
 Inyection from this vial: 1 of 3  
 DESCRIPCION DE LA MUESTRA:  
 TIPO DE CROMATOGRAMA: HPLC Channel : 1



COLUMNA: (1) LChrocart RP18 125x5  
 DESCRIPCION DEL METODO: Analisis de Amoxicilina PPS 250mg/5ml  
 CUANTIFICACION DE PICOS: AREA  
 METODO DE CALCULO: EXT-STD

No.	RT	Area	Conc 1 mg/5ml
1	1,13	92526	135,901
		92526	135,901

CANTIDAD DE MUESTRA: 1

No.	Conc 2 %	Name
1	54,360	AMOXICILINA
	54,360	

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

RT (min)	Name	k'	Asym	N (USP)	Res (USP)	Alpha	S/N	Noise (uV)
1,13	AMOXICILINA	0,26	1,42	---	---	---	---	---

Asymmetry warning outside the range of: 0,800 to 2,500  
 No. of theoretical plates warning at less than: 1700  
 Resolution warning at less than: 0,800  
 Signal to noise ratio warning at less than: 3

0 HSM: Samples Series: 1121 System: BETA.HPLC.I

Vial Summary for Channel 1  
 Chrom Type: HPLC Channel : 1

Number: 2	Mean RT (min)	Conc 1 mg/5ml 1	Conc 1 mg/5ml 2	Conc 1 mg/5ml 3	Mean CONC1
	1,13	0,000	103,945	103,945	69,665

Statistics Report for Repetitive Injections (Channel 1)  
 Injections: 1, 2, 3

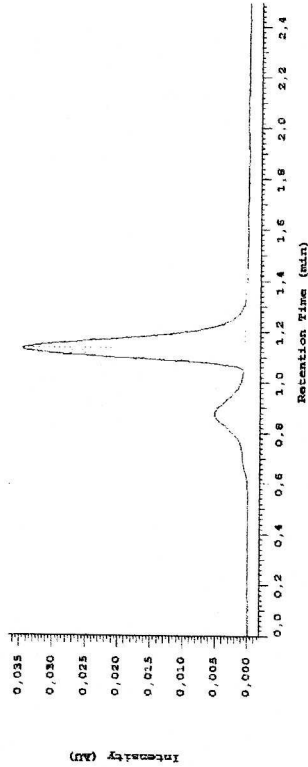
Name	Mean Conc 1 mg/5ml	Standard Deviation	% Standard Deviation	Variance
ICILINA	69,665	8,113E+01	116,46	6,582E+03

D-7000 HSM: Samples Series: 1121 System: BETA HPLC1

**BETAPHARMA S.A.**

FECHA DE ANALISIS: 08/07/10 13:27  
 METODO: Amoxicilina PPS 250mg/5ml 2008  
 APLICACION: Samples  
 NOMBRE DE LA MUESTRA: Contaminacion 2  
 Inyeccion from this vial: 3 of 3  
 TIPO DE VIAL: UNK  
 VOLUMEN: 10,0 ul  
 DESCRIPCION DE LA MUESTRA:

TIPO DE CROMATOGRAMA: HPLC Channel : 1



UMINA: (1) Lichrocart RP18 125x5  
 RUPION DEL METODO: Analisis de Amoxicilina PPS 250mg/5ml  
 IDENTIFICACION DE PICOS: AREA  
 METODO DE CALCULO: EXT-STD  
 CANTIDAD DE MUESTRA: 1

No.	RT	Area	Conc 1 mg/5ml
1	1,13	91672	134,647
		91672	134,647

No.	Conc 2 %	Name
1	53,859	AMOXICILINA
	53,859	AMOXICILINA

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

RT (min)	Name	k'	Asym	N (USP)	Res (USP)	Alpha	S/N	Noise (uV)
1,13	AMOXICILINA	0,26	1,43	---	---	---	---	---

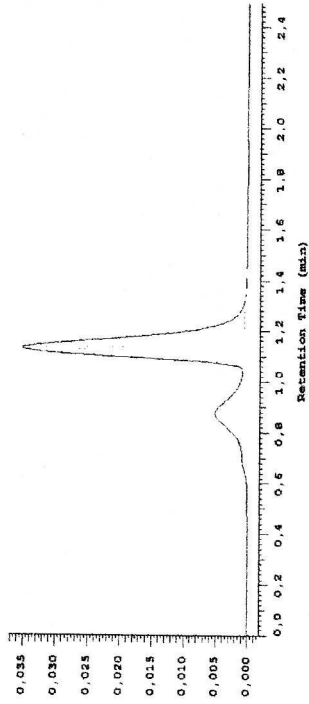
Asymmetry warning outside the range of: 0,800 to 2,500  
 No. of theoretical plates warning at less than: 1700  
 Resolution warning at less than: 0,800  
 Signal to noise ratio warning at less than: 3

D HSM: Samples Series: 1121 System: BETA HPLC1

**BETAPHARMA S.A.**

A DE ANALISIS: 08/07/10 13:23  
 DO: Amoxicilina PPS 250mg/5ml 2008  
 ACCION: Samples  
 ARE DE LA MUESTRA: Contaminacion 2  
 Inyeccion from this vial: 2 of 3  
 TIPO DE VIAL: UNK  
 VOLUMEN: 10,0 ul  
 DESCRIPCION DE LA MUESTRA:

TIPO DE CROMATOGRAMA: HPLC Channel : 1



UMINA: (1) Lichrocart RP18 125x5  
 RUPION DEL METODO: Analisis de Amoxicilina PPS 250mg/5ml  
 IDENTIFICACION DE PICOS: AREA  
 METODO DE CALCULO: EXT-STD  
 CANTIDAD DE MUESTRA: 1

RT	Area	Conc 1 mg/5ml
1,13	92325	135,607
	92325	135,607

No.	Conc 2 %	Name
1	54,243	AMOXICILINA
	54,243	AMOXICILINA

rejection level: 0  
 TIEMPO DE RETENCION To:0,90 min

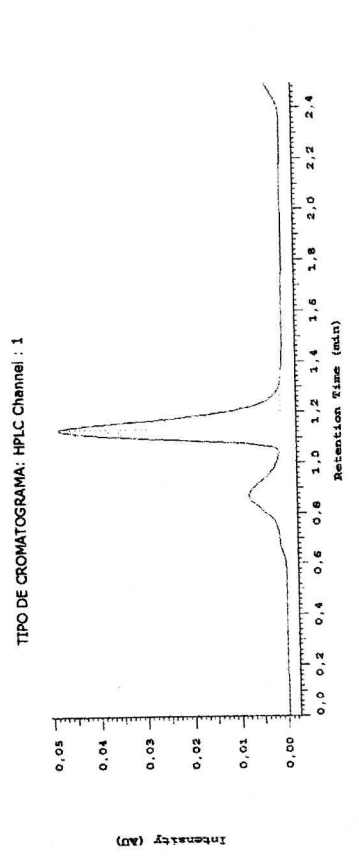
RT (min)	Name	k'	Asym	N (USP)	Res (USP)	Alpha	S/N	Noise (uV)
1,13	AMOXICILINA	0,26	1,42	---	---	---	---	---

Asymmetry warning outside the range of: 0,800 to 2,500  
 No. of theoretical plates warning at less than: 1700  
 Resolution warning at less than: 0,800  
 Signal to noise ratio warning at less than: 3



D-7000 HSM: Samples Series: 1121 System: BETA.HPLCI

**BETAPHARMA S.A.**  
 FECHA DE ANALISIS: 08/07/10 13:31  
 METODO: Amoxicilina PPS 250mg/5ml 2008  
 APLICACION: Samples  
 NOMBRE DE LA MUESTRA: Contaminacion 2.5  
 Injection from this vial: 1 of 3  
 DESCRIPCION DE LA MUESTRA:  
 TIPO DE CROMATOGRAMA: HPLC Channel : 1



COLUMNA: (1) Lichrocant RP18 125x5  
 DESCRIPCION DEL METODO: Analisis de Amoxicilina PPS 250mg/5ml  
 CANTIDAD DE MUESTRA: 1  
 CUANTIFICACION DE PICOS: AREA  
 METODO DE CALCULO: EXT-STD

No.	RT	Area	Conc 1 mg/5ml
1	1,13	127607	187,428
		127607	187,428

No.	Conc 2 %	Name
1	74,971	AMOXICILINA
	74,971	

Peak rejection level: 0  
 TIEMPO DE RETENCION To:0.90 min

RT (min)	Name	k'	Asym	N (USP)	Res (USP)	Alpha	S/N	Noise (uV)
1,13	AMOXICILINA	0,26	1,42	...	...	...	...	...

Asymmetry warning outside the range of: 0,800 to 2,500  
 No. of theoretical plates warning at less than: 1700  
 Resolution warning at less than: 0,800  
 Signal to noise ratio warning at less than: 3

D-7000 HSM: Samples Series: 1121 System: BETA.HPLCI

Chrom Type: HPLC Channel: 1  
 Vial Summary for Channel 1

Number: 3	Mean RT (min)	Conc 1 mg/5ml 1	Conc 1 mg/5ml 2	Conc 1 mg/5ml 3	Mean Conc
AMOXICILINA	1,13	135,901	135,607	134,647	135,385

Statistics Report for Repetitive Injections (Channel 1)  
 Injections: 1, 2, 3

Name	Mean Conc 1 mg/5ml	Standard Deviation	% Standard Deviation	Variance
AMOXICILINA	135,385	1,5725E+02	116,38	2,4826E+04

D-7000 HSM: Samples

Series: 1121

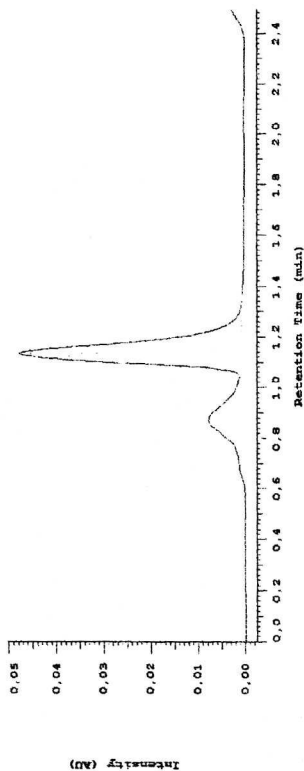
System: BETA.HPLC.I

**BETAPHARMA S.A.**

FECHA DE ANALISIS: 08/07/10 13:38  
 METODO: Amoxicilina PPS 250mg/5ml 2008  
 APLICACION: Samples  
 NOMBRE DE LA MUESTRA: Contaminacion 2.5  
 Inyection from this vial: 3 of 3  
 DESCRIPCION DE LA MUESTRA:

SERIE: 1121  
 Nº DE VIAL: 4  
 TIPO DE VIAL: UNK  
 VOLUMEN: 10,0 ul

TIPO DE CROMATOGRAMA: HPLC Channel : 1



COLUMNA: (1) Lichrocart RP18 125x5  
 DESCRIPCION DEL METODO: Analisis de Amoxicilina PPS 250mg/5ml  
 CUANTIFICACION DE PICOS: AREA  
 METODO DE CALCULO: EXT-STD  
 CANTIDAD DE MUESTRA: 1

No.	RT	Area	Conc 1 mg/5ml
1	1,13	127549	187,342
		127549	187,342

No.	Conc 2 %	Name
1	74,937	AMOXICILINA
	74,937	

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

RT (min)	Name	k'	Asym	N (USP)	Res (USP)	Alpha	S/N	Noise (uV)
1,13	AMOXICILINA	0,26	1,39	---	---	---	---	---

Asymmetry warning outside the range of: 0,800 to 2,500  
 No. of theoretical plates warning at less than: 1700  
 Resolution warning at less than: 0,800  
 Signal to noise ratio warning at less than: 3

D-7000 HSM: Samples

Series: 1121

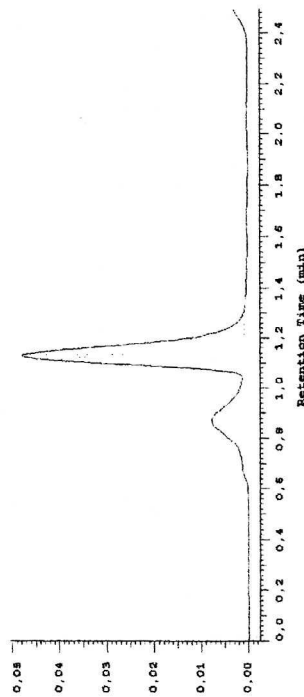
System: BETA.HPLC.I

**BETAPHARMA S.A.**

FECHA DE ANALISIS: 08/07/10 13:35  
 METODO: Amoxicilina PPS 250mg/5ml 2008  
 APLICACION: Samples  
 NOMBRE DE LA MUESTRA: Contaminacion 2.5  
 Inyection from this vial: 2 of 3  
 DESCRIPCION DE LA MUESTRA:

SERIE: 1121  
 Nº DE VIAL: 4  
 TIPO DE VIAL: UNK  
 VOLUMEN: 10,0 ul

TIPO DE CROMATOGRAMA: HPLC Channel : 1



COLUMNA: (1) Lichrocart RP18 125x5  
 DESCRIPCION DEL METODO: Analisis de Amoxicilina PPS 250mg/5ml  
 CUANTIFICACION DE PICOS: AREA  
 METODO DE CALCULO: EXT-STD  
 CANTIDAD DE MUESTRA: 1

No.	RT	Area	Conc 1 mg/5ml
1	1,13	127233	186,879
		127233	186,879

No.	Conc 2 %	Name
1	74,751	AMOXICILINA
	74,751	

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

RT (min)	Name	k'	Asym	N (USP)	Res (USP)	Alpha	S/N	Noise (uV)
1,13	AMOXICILINA	0,26	1,38	---	---	---	---	---

Asymmetry warning outside the range of: 0,800 to 2,500  
 No. of theoretical plates warning at less than: 1700  
 Resolution warning at less than: 0,800  
 Signal to noise ratio warning at less than: 3

D-7000 HSM: Samples

Series: 1121

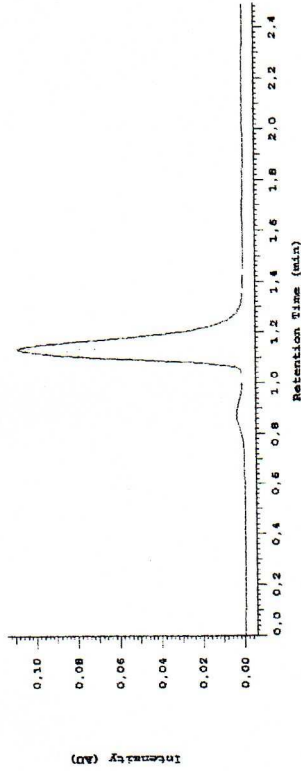
System: BETA.HPLC1

**BETAPHARMA S.A.**

FECHA DE ANALISIS: 08/07/10 13:50  
 METODO: Amoxicilina PPS 250mg/5ml 2008  
 APLICACION: Samples  
 NOMBRE DE LA MUESTRA: Dilucion 0.1  
 Inyection from this vial: 3 of 3  
 DESCRIPCION DE LA MUESTRA:

SERIE: 1121  
 Nº DE VIAL: 5  
 TIPO DE VIAL: UNK  
 VOLUMEN: 10,0 ul

TIPO DE CROMATOGRAMA: HPLC Channel : 1



COLUMNA: (1) Lichroart RP18 125x5  
 DESCRIPCION DEL METODO: Analisis de Amoxicilina PPS 250mg/5ml  
 CUANTIFICACION DE PICOS: AREA  
 METODO DE CALCULO: EXT-STD  
 CANTIDAD DE MUESTRA: 1

No.	RT	Area	Conc 1 mg/5ml
1	1,13	306260	449,831
		306260	449,831

No.	Conc 2 %	Name
1	179,932	AMOXICILINA
	179,932	

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

RT (min)	Name	k'	Asym	N (USP)	Res (USP)	Alpha	S/N	Noise (uV)
1,13	AMOXICILINA	0,26	1,40	979*				

WARNING: Criterion for No. of Theoretical Plates not satisfied.  
 Asymmetry warning outside the range of: 0,800 to 2,500  
 No. of theoretical plates warning at less than: 1700  
 Resolution warning at less than: 0,800  
 Signal to noise ratio warning at less than: 3

D-7000 HSM: Samples

Series: 1121

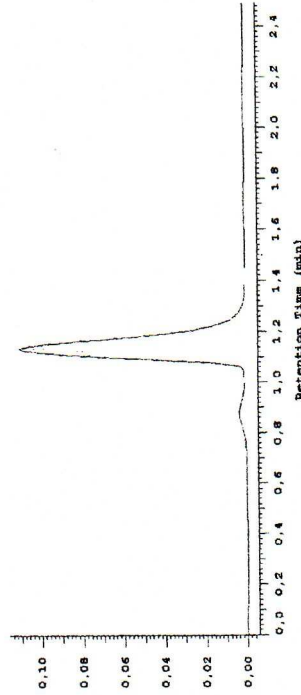
System: BETA.HPLC1

**BETAPHARMA S.A.**

FECHA DE ANALISIS: 08/07/10 13:46  
 METODO: Amoxicilina PPS 250mg/5ml 2008  
 APLICACION: Samples  
 NOMBRE DE LA MUESTRA: Dilucion 0.1  
 Inyection from this vial: 2 of 3  
 DESCRIPCION DE LA MUESTRA:

SERIE: 1121  
 Nº DE VIAL: 5  
 TIPO DE VIAL: UNK  
 VOLUMEN: 10,0 ul

TIPO DE CROMATOGRAMA: HPLC Channel : 1



COLUMNA: (1) Lichroart RP18 125x5  
 DESCRIPCION DEL METODO: Analisis de Amoxicilina PPS 250mg/5ml  
 CUANTIFICACION DE PICOS: AREA  
 METODO DE CALCULO: EXT-STD  
 CANTIDAD DE MUESTRA: 1

No.	RT	Area	Conc 1 mg/5ml
1	1,13	305027	448,020
		305027	448,020

No.	Conc 2 %	Name
1	179,208	AMOXICILINA
	179,208	

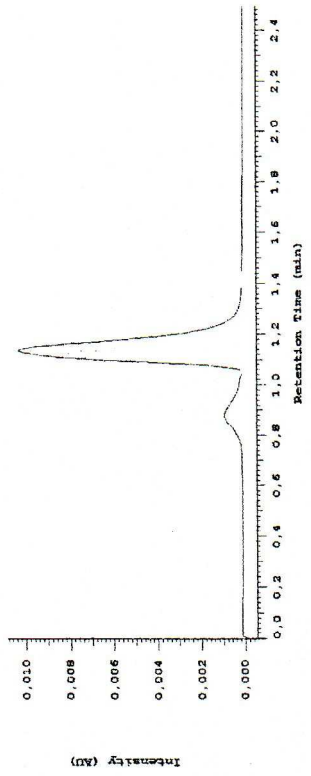
Peak rejection level: 0  
 TIEMPO DE RETENCION To:0,90 min

RT (min)	Name	k'	Asym	N (USP)	Res (USP)	Alpha	S/N	Noise (uV)
1,13	AMOXICILINA	0,26	1,40					

WARNING: Criterion for No. of Theoretical Plates not satisfied.  
 Asymmetry warning outside the range of: 0,800 to 2,500  
 No. of theoretical plates warning at less than: 1700  
 Resolution warning at less than: 0,800  
 Signal to noise ratio warning at less than: 3

**BETAPHARMA S.A.**  
 FECHA DE ANALISIS: 08/07/10 13:53  
 METODO: Amoxicilina PPS 250mg/5ml 2008  
 APLICACION: Samples  
 NOMBRE DE LA MUESTRA: Dilucion 0.01  
 Inyeccion from this vial: 1 of 3  
 SERIE: 1121  
 No DE VIAL: 6  
 TIPO DE VIAL: UNK  
 VOLUMEN: 10,0 ul  
 DESCRIPCION DE LA MUESTRA:

TIPO DE CROMATOGRAMA: HPLC Channel : 1



COLUMNA: (1) Lichrosart RP18 125x5  
 DESCRIPCION DEL METODO: Analisis de Amoxicilina PPS 250mg/5ml  
 CUANTIFICACION DE PICOS: AREA  
 METODO DE CALCULO: EXT-STD  
 CANTIDAD DE MUESTRA: 1

No.	RT	Area	Conc 1 mg/5ml
1	1,13	29289	43,020
		29289	43,020

No.	Conc 2 %	Name
1	17,208	AMOXICILINA
	17,208	

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

RT (min)	Name	k'	Asym	N (USP)	Res (USP)	Alpha	S/N	Noise (uv)
1,13	AMOXICILINA	0,26	1,45	961*				

WARNING: Criterion for No. of Theoretical Plates not satisfied.  
 Asymmetry warning outside the range of: 0,800 to 2,500  
 No. of theoretical plates warning at less than: 1700  
 Resolution warning at less than: 0,1000  
 Signal to noise ratio warning at less than: 3

Vial Summary for Channel 1  
 Chrom Type: HPLC Channel: 1

Number: 5	Mean RT(min)	Conc 1 mg/5ml1	Conc 1 mg/5ml2	Conc 1 mg/5ml3	Mean CONCL
AMOXICILINA	1,13	447,313	448,020	449,831	448,388

Statistics Report for Repetitive Injections (Channel 1)  
 Injections: 1, 2, 3

Name	Mean Conc 1 mg/5ml	Standard Deviation	% Standard Deviation	Variance
AMOXICILINA	448,388	5,218E+02	116,38	2,723E+05

System: BETA.HPLC.I

Series: 1121

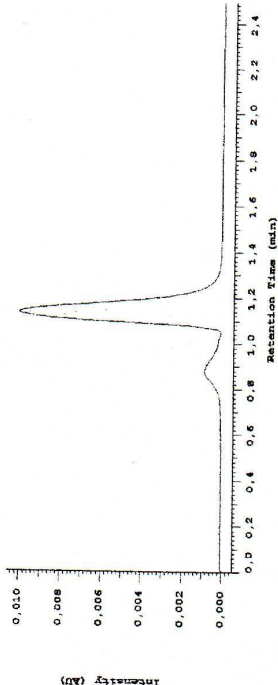
D:7000.HSM: Samples

**BETAPHARMA S.A.**

FECHA DE ANALISIS: 08/07/10 14:01  
 METODO: Amoxicilina PPS 250mg/5ml 2008  
 APLICACION: Samples  
 NOMBRE DE LA MUESTRA: Dilucion 0.01  
 Inyeccion from this vial: 3 of 3  
 TIPO DE VIAL: UNK  
 VOLUMEN: 10,0 ul

DESCRIPCION DE LA MUESTRA:

TIPO DE CROMATOGRAMA: HPLC Channel : 1



COLUMNA: (1) Lichrocart RP18 125x5  
 DESCRIPCION DEL METODO: Analisis de Amoxicilina PPS 250mg/5ml  
 CUANTIFICACION DE PICOS: AREA  
 METODO DE CALCULO: EXT-STD

CANTIDAD DE MUESTRA: 1

No.	RT	Area	Conc 1 mg/5ml
1	1,13	29199	42,888
		29199	42,888

No.	Conc 2 %	Name
	17,155	AMOXICILINA
	17,155	

Peak rejection level: 0

TIEMPO DE RETENCION To:0,90 min

RT (min)	Name	k'	Asym	N (USP)	Res (USP)	Alpha	S/N	Noise (UV)
1,13	AMOXICILINA	0,26	1,47	933*				

WARNING: Criterion for No. of Theoretical plates not satisfied.  
 Asymmetry warning outside the range of: 0.800 to 2,500  
 No. of theoretical plates warning at less than: 1700  
 Resolution warning at less than: 0.800  
 Signal to noise ratio warning at less than: 3

System: BETA.HPLC.I

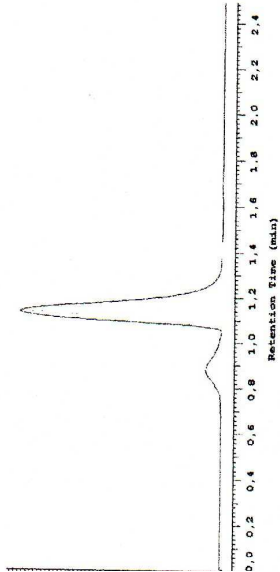
Series: 1121

25

**BETAPHARMA S.A.**

IS: 08/07/10 13:57  
 Line PPS 250mg/5ml 2008  
 files  
 FEESTRA: Dilucion 0.01  
 vial: 2 of 3  
 LA MUESTRA:

TIPO DE CROMATOGRAMA: HPLC Channel : 1



licrocart RP18 125x5  
 METODO: Analisis de Amoxicilina PPS 250mg/5ml  
 E PICOS: AREA  
 LO: EXT-STD

CANTIDAD DE MUESTRA: 1

RT	Area	Conc 1 mg/5ml
1,13	29196	42,883
	29196	42,883

No.	Conc 2 %	Name
	17,153	AMOXICILINA
	17,153	

ION To:0,90 min

Name	k'	Asym	N (USP)	Res (USP)	Alpha	S/N	Noise (UV)
CLINA	0,26	1,47	949*				

WARNING: Criterion for No. of Theoretical plates not satisfied.  
 outside the range of: 0.800 to 2,500  
 Res warning at less than: 1700  
 Resolution warning at less than: 0.800  
 Signal to noise ratio warning at less than: 3

0 HSM: Samples Series: 1121 System: BETA.HPLC1

**Vial Summary for Channel 1**  
Chrom Type: HPLC Channel : 1

Number: 6	Mean RT (min)	Conc 1 mg/5ml 1	Conc 1 mg/5ml 2	Conc 1 mg/5ml 3	Mean CONC1
AMOXICILINA	1,13	43,020	42,883	42,888	42,930

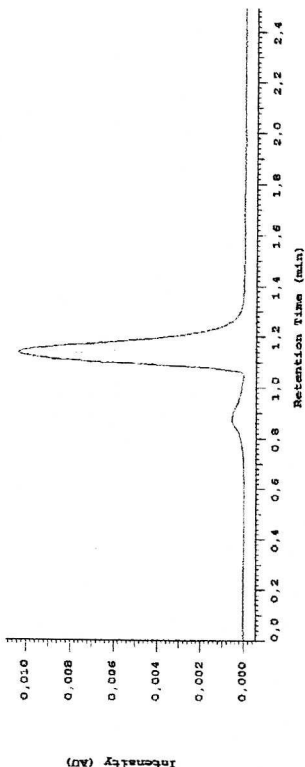
**Statistics Report for Repetitive Injections (Channel 1)**  
Injections: 1, 2, 3

Name	Mean Conc 1 mg/5ml	Standard Deviation	% Standard Deviation	Variance
AMOXICILINA	42,930	4,994E+01	116,38	2,496E+03

**BETAPHARMA S.A.**

FECHA DE ANALISIS: 09/07/10 14:05  
MétODO: Amoxicilina PPS 250mg/5ml 2008  
APLICACION: Samples  
NOMBRE DE LA MUESTRA: Dilucion 0.001  
Injection from this vial: 1 of 3  
DESCRIPCION DE LA MUESTRA:  
SERIE: 1121  
NO DE VIAL: 7  
TIPO DE VIAL: UNK  
VOLUMEN: 10,0 ul

TIPO DE CROMATOGRAMA: HPLC Channel : 1



COLUMNA: (1) Lichroart RP18 125x5  
DESCRIPCION DEL METODO: Analisis de Amoxicilina PPS 250mg/5ml  
CUANTIFICACION DE PICOS: AREA  
METODO DE CALCULO: EXT-STD  
CANTIDAD DE MUESTRA: 1

No.	RT	Area	Conc 1 mg/5ml
1	1,14	30694	45,083
		30694	45,083

No.	Conc 2 %	Name
1	18,033	AMOXICILINA
	18,033	

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

RT (min)	Name	k'	Asym	N (USP)	Res (USP)	Alpha	S/N	Noise (uV)
1,14	AMOXICILINA	0,26	1,41	933*	---	---	---	---

WARNING: Criterion for No. of Theoretical plates not satisfied.  
Asymmetry warning outside the range of: 0,800 to 2,500  
No. of theoretical plates warning at less than: 1700  
Resolution warning at less than: 0,800  
Signal to noise ratio warning at less than: 3

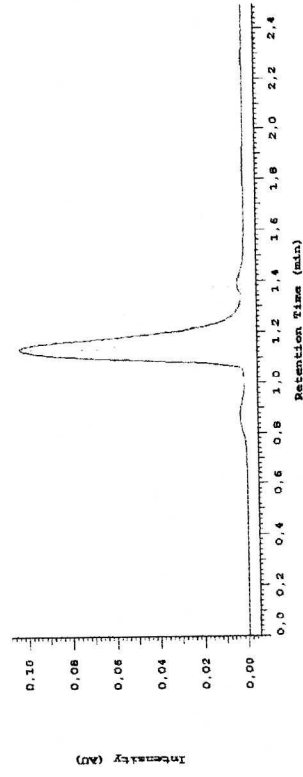
D-7000 HSM: Samples      Series: 1121      System: BETA.HPLC1

**BETAPHARMA S.A.**

FECHA DE ANALISIS: 08/07/10 14:16  
 METODO: Amoxicilina PPS 250mg:5ml 2008  
 APLICACION: Samples  
 NOMBRE DE LA MUESTRA: Estandar Amoxicilina001  
 Inyection from this vial: 1 of 2  
 SERIE: 1121  
 N° DE VIAL: 1  
 TIPO DE VIAL: STD1  
 VOLUMEN: 10,0 ul

DESCRIPCION DE LA MUESTRA:

TIPO DE CROMATOGRAMA: HPLC Channel : 1



COLUMINA: (1) Lichroart RP18 125x5  
 DESCRIPCION DEL METODO: Analisis de Amoxicilina PPS 250mg/5ml  
 CUANTIFICACION DE PICOS: AREA  
 METODO DE CALCULO: EXT-STD

No.	RT	Area	Conc 1	Other
1	1,13	304356	22,876	
		304356	22,876	

No.	Conc 2 %	Name
1	9,150	AMOXICILINA
	9,150	AMOXICILINA

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

RT (min)	Name	k'	Asym	N (USP)	Res (USP)	Alpha	S/N	Noise (uV)
1,13	AMOXICILINA	0,26	1,46	---	---	---	---	---

Asymmetry warning outside the range of: 0,800 to 2,500  
 No. of theoretical plates warning at less than: 1700  
 Resolution warning at less than: 0,800  
 Signal to noise ratio warning at less than: 3

0 HSM: Samples      Series: 1121      System: BETA.HPLC1

**Vial Summary for Channel 1**

Chrom Type: HPLC Channel : 1

Number: 7	Mean RT (min)	Conc 1 mg/5ml 1	Conc 1 mg/5ml 2	Conc 1 mg/5ml 3	Mean CONC1
	1,13	45,083	44,888	44,922	44,998

**Statistics Report for Repetitive Injections (Channel 1)**

Injections: 1, 2, 3

Name	Mean Conc 1 mg/5ml	Standard Deviation	% Standard Deviation	Variance
ICILINA	44,998	5,230E+01	116,38	2,742E+09



Vial Summary for Channel 1  
Chrom Type: HPLC Channel: 1

Vial Number: 1	Name	Mean RT (min)	AREA 1	AREA 2	Mean AREA
1	AMOXICILINA	1.13	304356	310423	307389

Statistics Report for Repetitive Injections (Channel 1)

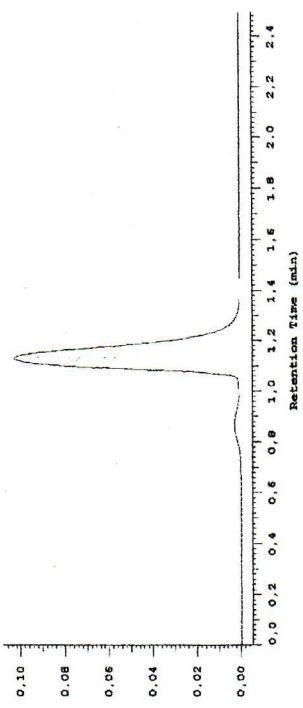
Vial Number: 1  
Peak Area

Injections: 1, 2

Name	Mean Area	Standard Deviation	% Standard Deviation	Variance
AMOXICILINA	307389	4,290E+03	1,40	1,841E+07

BETAPHARMA S.A.  
 A DE ANALISIS: 08/07/10 14:20  
 IDO: Amoxicilina PPS 250mg/5ml 2008  
 ACCION: Samples  
 No DE VIAL: 1  
 TIPO DE VIAL: STD1  
 VOLUMEN: 10.0 ul  
 REPICION DE LA MUESTRA: 2 of 2

TIPO DE CROMATOGRAMA: HPLC Channel: 1



JMNA: (1) Lichocart RP18 125x5  
 JRMPCION DE PICOS: AREA  
 IDO DE CALCULO: EXT-STD

RT	Area	Conc 1	Other
1.13	310423	22,876	
	310423	22,876	

Conc 2	Name
9,150	AMOXICILINA
9,150	

rejection level: 0  
 PO DE RETENCION To: 0.90 min

T (h)	Name	k'	Asym	N (USP)	Res (USP)	Alpha	S/N	Noise (uv)
1.13	AMOXICILINA	0,26	1,47	901*	---	---	---	---

ING: Criterion for No. of Theoretical Plates not satisfied.  
 imetry warning outside the range of: 0,600 to 2,500  
 of theoretical plates warning at less than: 1700  
 ilution warning at less than: 0,800  
 al to noise ratio warning at less than: 3