



**FACULTAD DE FARMACIA**

**VALIDACIÓN DEL PROCESO  
DE FABRICACIÓN DE  
UNA JALEA LAXANTE**

Internado para optar al título de Químico Farmacéutico

**PAULINA MARCELA SALINAS FERNÁNDEZ.**

Directores de Internado: Q. F. Patricia Carreño G. (MSc)  
Q. F. José Espinosa M.

2013

## AGRADECIMIENTOS

A mi familia, por todo el apoyo y cariño que me han entregado a lo largo de toda mi vida y en especial en este momento.

A mis padres, sin ustedes esto jamás habría sido posible, este logro también es suyo.

A mis amigos, los de la vida entera y los que encontré en la universidad, gracias por todo lo entregado, el cariño, compañerismo y complicidad.

A la Dr. Q.F. Patricia Carreño, muchas gracias por la dedicación, la paciencia y preocupación que puso en este trabajo, gracias por todo lo enseñado.

A Laboratorios Garden House, a toda la gente que me recibió allá, los buenos momentos, las enseñanzas y los desafíos que el paso por este lugar significó.

Finalmente a todas aquellas personas que están presentes en mi vida, cada uno de ustedes es muy importante, muchas gracias por estar ahí.

## ÍNDICE

| <b>CONTENIDO</b>                                  | <b>PÁGINA</b> |
|---|---------------|
| <b>INTRODUCCIÓN.....</b>                          | <b>1</b>      |
| <b>OBJETIVOS.....</b>                             | <b>12</b>     |
| <b>MATERIALES Y MÉTODOS.....</b>                  | <b>13</b>     |
| <b>1. Diagnostico de situación.....</b>           | <b>13</b>     |
| <b>2. Selección del producto.....</b>             | <b>13</b>     |
| <b>3. Calificación de equipos.....</b>            | <b>14</b>     |
| <b>3.1. Calificación de instalación (IQ).....</b> | <b>14</b>     |
| <b>3.2. Calificación de operación (OQ).....</b>   | <b>15</b>     |
| <b>3.3. Calificación de desempeño (PQ).....</b>   | <b>15</b>     |
| <b>4. Validación de sanitización.....</b>         | <b>17</b>     |
| <b>4.1. Método de enjuague.....</b>               | <b>18</b>     |
| <b>4.1.1. Conductividad.....</b>                  | <b>18</b>     |
| <b>4.1.2. pH.....</b>                             | <b>18</b>     |
| <b>4.2. Método del hisopado.....</b>              | <b>19</b>     |
| <b>5. Validación de procesos.....</b>             | <b>22</b>     |
| <b>5.1. Descripción del equipo.....</b>           | <b>23</b>     |
| <b>5.2. Homogeneidad del mezclado.....</b>        | <b>23</b>     |
| <b>5.3. Método HPLC.....</b>                      | <b>23</b>     |
| <b>5.4. Índice de refracción.....</b>             | <b>25</b>     |
| <b>5.5. pH.....</b>                               | <b>25</b>     |
|   | <b>27</b>     |
| <b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>                |               |
| <b>1. Calificación de instalación (IQ).....</b>   | <b>28</b>     |
| <b>2. Calificación de operación (OQ).....</b>     | <b>31</b>     |
| <b>3. Calificación de desempeño (PQ).....</b>     | <b>32</b>     |

|   |    |
|---|----|
| 3.1. Características organolépticas.....                            | 32 |
| 3.2. Valoración.....  | 32 |
| 3.3. pH.....  | 33 |
| 3.4. Sólidos solubles.....  | 34 |
| 4. Validación de sanitización.....                                  | 36 |
| 4.1. Presencia de detergentes y sanitizantes.....                   | 37 |
| 4.2. Contaminación microbiológica en el equipo.....                 | 37 |
| 4.3. Contaminación microbiológica en guantes de látex operario..... | 39 |
| 4.4. Análisis validación de sanitización.....                       | 39 |
| 5. Validación de procesos.....                                      | 39 |
| 5.1. Análisis de validación proceso de mezclado.....                | 46 |
| <br>  |    |
| CONCLUSIONES.....   | 48 |
| <br>  |    |
| BIBLIOGRAFÍA.....   | 49 |
| <br>  |    |
| ANEXOS.....   | 53 |

## RESUMEN

La calidad es un concepto fundamental en la industria farmacéutica, que si no está asegurada, no se puede garantizar que los productos son elaborados de una manera uniforme y controlada con el fin de cumplir con las especificaciones requeridas para generar un producto seguro y eficaz.

La validación de procesos es la forma de asegurar y proporcionar evidencia documentada, de que los procesos son capaces de producir consistentemente un producto final acorde a las especificaciones. Además, el proceso de validación establece pruebas objetivas sobre la fabricación sistemática de un producto, esto permite identificar puntos críticos y da la oportunidad de generar mejoras, es decir, la optimización de la fabricación del producto o el proceso productivo.

Garden House es un laboratorio farmacéutico que elabora productos fitoterapéuticos, entre ellos incluye una jalea laxante con Sen (*Cassia Angustifolia*). El objetivo de este estudio fue validar el proceso de fabricación de esta jalea laxante

Para esto en primer lugar, se realizó la calificación del equipo de la sección de semisólidos. Luego fue validado el procedimiento de limpieza y sanitización utilizado en esta línea de producción. Además, se analizaron los factores críticos del proceso de fabricación con métodos fisicoquímicos tales como la cuantificación del principio activo, la determinación del contenido de sólidos solubles totales y del pH.

También, se desarrolló un seguimiento a 3 lotes consecutivos a escala productiva del producto, los que fueron sometidos a pruebas específicas para determinar la capacidad y uniformidad del proceso de producción y para ello se calcularon los respectivos Cp y Cpk.

Finalmente, el análisis de los resultados permitió concluir que el procedimiento de limpieza y sanitización es eficiente en la eliminación de residuos de detergente y microorganismos, por tanto se encuentra validado. En cambio, el proceso de mezclado necesita algunos ajustes previos para cumplir con los requisitos necesarios para su validación.

## ABSTRACT

Quality is a fundamental concept in the pharmaceutical industry, which if not ensured, cannot be guaranteed that products are made in a uniform and controlled way in order to comply with the required specification to generate a safe and effective product.

Process validation is the means of ensuring and providing documentary evidence that processes are capable of consistently producing a finished product of the required specification.

In addition, process validation establishes objective evidence over the systematic manufacture of a product, which allows to identify critical points and gives the opportunity to generate improvements, optimizing the manufacture of the product or the productive process.

Garden House is a pharmaceutical industry that produces phytotherapeutic products including a laxative jelly with senn ( *Cassia Angustifolia* ) The aim of this study was to validate the manufacturing process of this laxative jelly.

First of all, the qualification study of the semisolid section equipment was made. After that the cleaning and sanitization procedure used in this production line was validated. In addition, the critical factors in the manufacturing process were analysed with physicochemical methods such as quantification of active pharmaceutical ingredient, determination of total soluble solids content and pH.

A monitoring to three consecutive production scale batches was developed determining the capacity and uniformity of the productive process calculating Cp y Cpk, respectively.

Finally, it was concluded that the cleaning and sanitizing procedure is efficient to remove active pharmaceutical ingredient, detergent residues and microorganisms, and it is therefore validated. Instead, the mixing process requires some adjustments to meet the requirements to be validated.

## INTRODUCCIÓN

La industria farmacéutica elabora productos que cumplen con las características esperadas para satisfacer las necesidades del consumidor, es decir, identidad, pureza, potencia, seguridad y eficacia (Hernández, 2005).

Para lograr este objetivo, debe existir un control organizado para diseñar, mantener y asegurar la calidad en cada uno de los productos que se fabrican. En este sentido, algunas normas relacionadas con el aseguramiento de la calidad son las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) o también llamadas en inglés Good Manufacturing Practices (GMP) y las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) o en inglés Good Laboratory Practices (GLP), actualmente consideradas directrices en la elaboración de productos farmacéuticos que contienen exigencias que debe cumplir la industria para fabricar, envasar y almacenar medicamentos.

Es así como nace la necesidad de conseguir una garantía total de la calidad surgiendo el proceso de validación, que la Food and Drug Administration (FDA) define como la recolección y evaluación de datos, desde la etapa del diseño del proceso hasta su producción comercial, que establece evidencia científica de que un proceso es capaz de proporcionar, de manera consistente, productos de calidad (FDA, 2011). Esto se logra a través del establecimiento de pruebas documentales que aportan un alto grado de seguridad de que un proceso planificado, se efectuará uniformemente en conformidad con los resultados previstos especificados (OMS, 1998).

El aseguramiento de la calidad es uno de los aspectos básicos de las GMP y la validación involucra procesos, sistemas y equipos. La evaluación de equipos se denomina calificación y se refiere a la acción de comprobar y documentar que cualquier instalación, sistema y equipo está instalado apropiadamente, funciona correctamente y conduce a los resultados esperados (MINSAL, 2010).

### **1. Calificación de equipos**

La calificación de equipos es una exigencia de las normas GMP para la validación del proceso de producción que busca demostrar, en forma documentada, que el equipo utilizado para la

manufactura, cumple con todos los requerimientos necesarios para fabricar un producto de calidad. La calificación de equipos se divide en cuatro etapas:

### **1.1. Calificación de diseño (DQ)**

DQ corresponde a la verificación documentada del diseño del equipo y las instalaciones de manufactura, es la etapa donde se definen las especificaciones funcionales, operacionales y regulatorias del equipo o instrumento y se selecciona al proveedor. Se realiza al comprar un equipo nuevo o cuando el aparato se destina a otra aplicación no especificada previamente (Sharma, 2013).

### **1.2. Calificación de instalación (IQ)**

IQ es la ejecución y documentación de pruebas para asegurar que un equipo usado en un proceso de manufactura está correctamente instalado, cumpliendo con las especificaciones del fabricante (PIC/S, 2007).

### **1.3. Calificación de operación (OQ)**

OQ es la verificación documentada que los equipos funcionan de la forma esperada y son capaces de operar satisfactoriamente sobre todo en el rango de los parámetros operacionales para los que han sido diseñados. La finalidad es demostrar que el sistema, maquinaria y/o equipo involucrado opera correctamente una vez concluida la calificación de instalación (Shinitaki, 2012).

### **1.4. Calificación de desempeño o performance (PQ)**

PQ se define como la verificación documentada de que un equipo o sistema funciona consistentemente y entrega reproducibilidad, dentro de especificaciones y parámetros definidos durante periodos prolongados bajo las condiciones de uso de rutina (González, 2012).

Una vez que se demuestra que el equipo está calificado para producir con calidad y que ésta se mantendrá en el tiempo, se continúa con la validación de sistemas, en donde la validación de limpieza y sanitización cumple un rol fundamental, ya que garantiza con un alto grado de

seguridad que, un determinado proceso de limpieza reduce de manera constante los residuos en la superficie del equipo, a un nivel aceptable preestablecido (Sanz, 2005).

Por lo tanto, se logra la identificación y corrección de problemas potenciales, que podrían comprometer la seguridad, eficacia o calidad de los productos que son procesados en el equipo. La figura N° 1 resume las diferentes etapas de la validación de procesos.

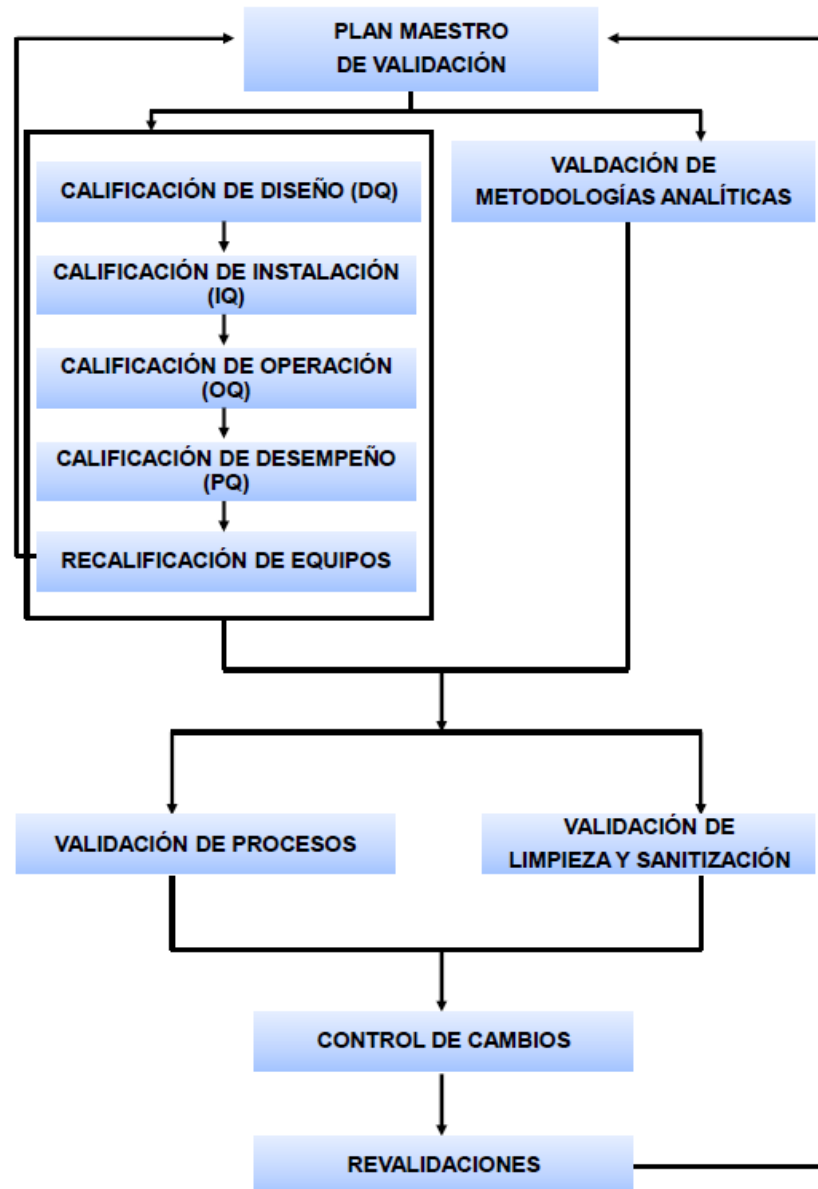


Figura N° 1: Etapas de una validación

De acuerdo a la “Guía de inspección de buenas prácticas de manufactura (GMP) para la industria de productos farmacéuticos” publicada por el Instituto de Salud Pública de Chile (ISP) el 2010 y como se indica en la figura N° 1, los elementos claves de un programa de calificación y validación de una empresa deben estar claramente definidos y documentados en un plan maestro de validación (PMV) (ISP, 2010). Este debe proveer información de cómo la empresa organiza su trabajo de validación, describir brevemente por quién, cómo y cuando se llevará a cabo la validación y además detallar las etapas individuales del ciclo de vida de la validación (Hernández, 2005).

## **2. Validación de procesos**

El siguiente paso es realizar un protocolo de validación que debe especificar los pasos críticos del proceso y criterios de aceptación, así como el tipo de validación que se realizó y el número de pruebas que se ejecutaran (ICH Q7A, 2000). Existen diversos tipos de validación.

### **2.1. Validación retrospectiva**

Este tipo de validación hace uso de datos históricos e información que se encuentra en los registros de lotes de producción, resultados de pruebas, inspección, quejas de los clientes, informes de fallos, de servicio, y de auditoría. Los datos históricos deben dar un panorama detallado de cómo el proceso ha estado operando y si el producto cumple sistemáticamente las especificaciones (Thaduvai, 2012).

### **2.2. Validación prospectiva**

Validación prospectiva se realiza antes que un nuevo producto sea liberado para su distribución y se aplica a productos fabricados bajo estándares específicos debidamente revisados (Thaduvai, 2012).

### **2.3. Validación concurrente**

Consiste en el control del producto en proceso de fabricación o ya terminado, se utiliza en productos donde no haya suficiente información o que necesite revalidación (Rojas, 2012).

En la práctica, además se deben realizar revalidaciones, que son repeticiones parciales de la validación completa, en función de los cambios que se hayan practicado en el proceso. Los hechos más comunes que obligan a revalidar son cambios en componentes críticos, por ejemplo calidad materias primas y proveedores o bien modificaciones en la planta o sus instalaciones, ya sean de localización o tamaño, sustituciones de piezas del equipo o de materiales de acondicionado, aumento o disminución del tamaño del lote o bien si varios lotes secuenciales no cumplen los límites.

Aunque no hayan cambios significativos, es útil revalidar el proceso periódicamente para comprobar que se siguen cumpliendo los parámetros preestablecidos y no ha habido variaciones importantes que influyan en la calidad del producto (García, 2001).

Cada industria farmacéutica, por lo tanto, tiene el deber de garantizar la calidad y asegurar el mantenimiento de las propiedades de un producto terminado, demostrándolo mediante la fiabilidad y reproducibilidad de los procesos y equipos empleados, a través de pruebas efectuadas y debidamente documentadas.

#### **2.4. Validación esbelta.**

Este tipo de validación, que es más reciente, está basada en los resultados que consideran la identificación de atributos de calidad y permite poner énfasis en los factores que realmente afectan la calidad del producto (Rojas, 2012).

#### **2.5. Nueva estrategia de validación.**

La validación de procesos se define actualmente como “la recolección y evaluación de datos, desde la etapa de diseño del proceso hasta la producción, que consolida evidencia científica de que el proceso es capaz de proporcionar consistentemente, productos de calidad”. Este nuevo concepto de validación se divide en tres etapas:

- **Diseño del Proceso:** El proceso comercial se basa en la experiencia ganada a partir del desarrollo y el escalado comercial.

- **Calificación del Proceso:** Durante esta etapa se confirma la reproducibilidad de la escala comercial sobre las bases del diseño del proceso.
- **Verificación Continua del Proceso:** Esta fase pretende demostrar que el proceso se mantiene bajo control durante la producción de rutina.

Estas tres etapas no deben estar necesariamente separadas sino que, dependiendo del proceso, se pueden solapar. Lo importante es demostrar, con un alto grado de garantía, que el producto se puede fabricar de acuerdo con sus atributos de calidad, antes de que el lote sea puesto en el mercado.

Estos conceptos parten de la base de que los procesos no son invariables y como en la producción diaria se producen variaciones de diversos tipos, la validación debe conocer, comprender y valorar esas fluctuaciones y controlar las que puedan afectar al proceso o al producto de manera significativa.

Para poder demostrar ésto es necesario utilizar datos de laboratorio, del escalado y de la etapa industrial. Los datos deben cubrir todas las condiciones de riesgo de variación en el proceso, por lo que se debe considerar aspectos claves como conocer y comprender las fuentes de variación del proceso, detectar esas variaciones para valorar su extensión y significado, comprender su impacto sobre el proceso y el producto, para finalmente controlar esas variaciones, dependiendo del riesgo que representen.

Actividades de calificación carentes de una sólida comprensión del proceso, no obtienen como resultado un producto cualitativamente seguro. Como requisito final podemos concluir que el proceso validado se debe mantener durante las operaciones de rutina, lo que incluye materiales, equipos, condiciones ambientales, personal y cambios en los procedimientos de fabricación y control (Tazón, 2009).

Lo anterior implica que la validación de procesos debe cubrir las etapas y parámetros críticos en el proceso de fabricación de un producto farmacéutico, es decir, aquellos que pueden tener un impacto en la calidad del producto (ISP, 2010). La validación de procesos se puede llevar a cabo en base a un análisis de riesgo del proceso de producción.

### 3. Análisis de Riesgo

Consiste en la evaluación de los riesgos y la identificación de peligros asociados con la exposición a esos riesgos. El riesgo se entiende como una combinación de la probabilidad de ocurrencia de un daño y la severidad del mismo. En relación a medicamentos, el manejo de riesgo de calidad se enfoca sobre la protección del paciente (ICH Q9, 2011).

El análisis de modo de fallos y sus efectos (AMFE) es una herramienta de análisis para la identificación, evaluación y prevención de posibles fallos y efectos que pueden aparecer en un producto, servicio o proceso. Existen dos tipos: **AMFE de Producto**, para evaluar su diseño y **AMFE de Proceso**, para evaluar las diferencias que puede ocasionar un funcionamiento erróneo del producto o servicio. En general, ambos tipos deben ser utilizados en una secuencia lógica durante el proceso global de planificación. La figura N° 2 nos muestra las etapas para realizar un AMFE secuencialmente, priorizando los problemas potenciales marcados mediante el Número de Prioridad de Riesgo (NPR), este NPR entrega una pauta para la búsqueda de acciones que optimicen el diseño de un producto, servicio o proceso. Las acciones surgidas como consecuencia del AMFE están orientadas principalmente hacia reducir la gravedad de los efectos del fallo, reducir su probabilidad de ocurrencia y aumentar la probabilidad de detección (FUNDIBEQ, 2008).

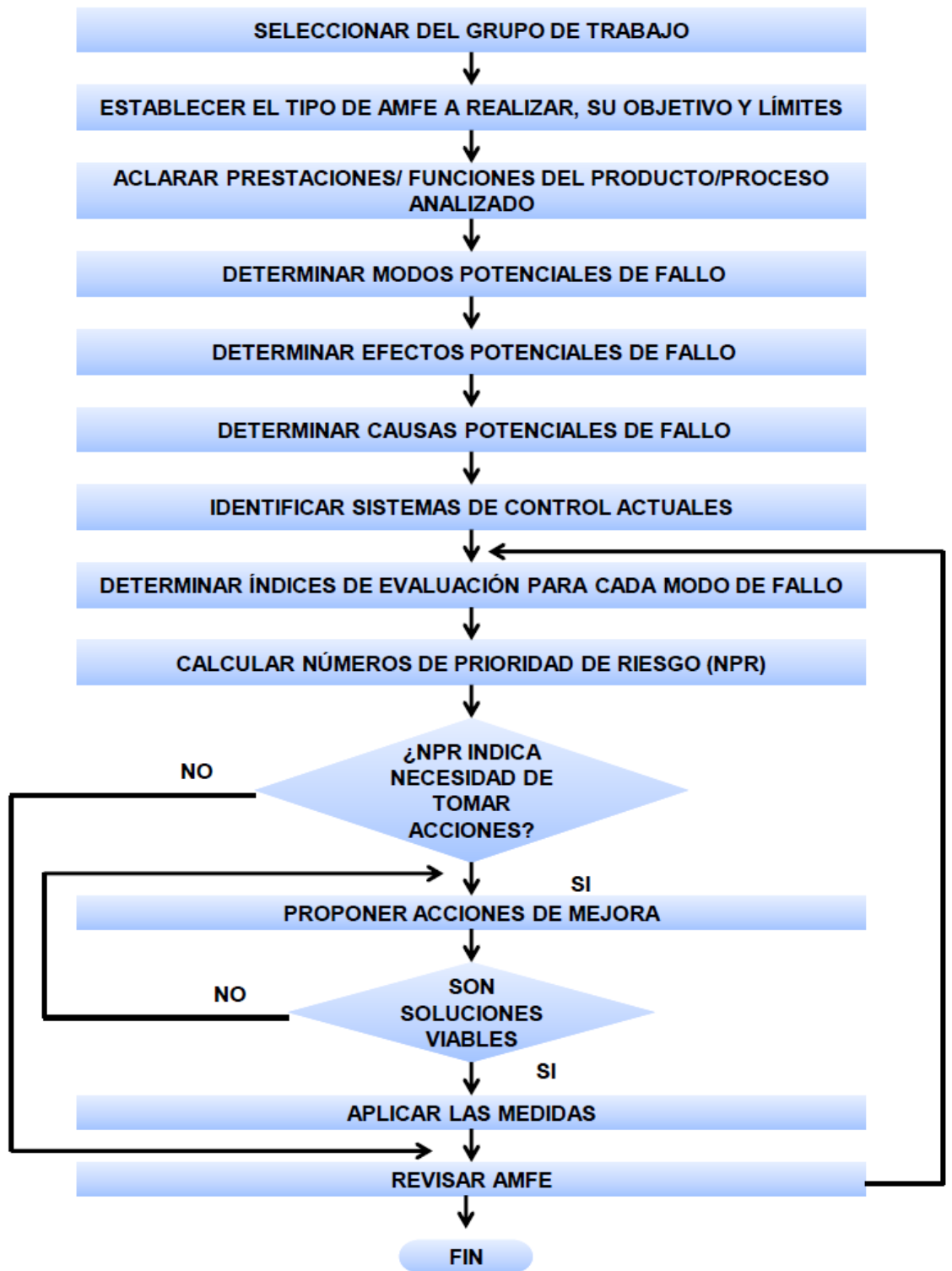


Figura N° 2: Diagrama de flujo para elaborar AMFE

#### 4. Validación de Limpieza y Sanitización

La validación de limpieza y sanitización es cada vez más importante en la industria farmacéutica, ya que representa un paso fundamental en el mantenimiento de la calidad del producto. La reproducibilidad y la eficiencia del procedimiento de limpieza se confirman con la validación, diseñada para demostrar que las propiedades de la limpieza son totalmente funcionales y cumplen con los requisitos de las autoridades regulatorias. El objetivo de la validación es demostrar que el proceso de limpieza elimina eficazmente los residuos de producto y detergente del equipo o de la superficie a limpiar (Patera, 2013).

En la guía de inspección de validación de limpieza "*Guide to inspection of validation of clearing processes*" publicada en julio de 1993, la FDA exige que las compañías tengan por escrito el procedimiento general del proceso de limpieza que será validado, en el que debe estar indicado el método de muestreo y el método analítico usado para la cuantificación. Luego de efectuar la limpieza a los equipos, que se encuentra establecida en el Procedimiento Operativo Estándar (POE) correspondiente, el residuo debe estar dentro de las concentraciones permisibles predeterminadas. Para comprobar esto, se necesita un método analítico y otro de muestreo que garanticen, que el contaminante está siendo recobrado de la superficie del equipo (López, 2005).

No se requiere necesariamente validar las limpiezas no críticas, tales como aquellas que se realizan entre lotes del mismo producto o diferentes lotes del mismo producto intermedio en un proceso a granel, en algunas etapas intermedias, para pisos, paredes o exterior de recipientes. La validación de limpieza es fundamental en líneas multi-producto y debe ser ejecutada para equipos, procedimientos de sanitización y lavado de vestuario (ISP, 2010).

Como parte importante del proceso se deben considerar los aspectos microbiológicos de la limpieza del equipo que consisten en gran parte en medidas preventivas, en lugar de la eliminación de la contaminación una vez que ya ha ocurrido. Debe existir alguna evidencia de que la limpieza de rutina y almacenamiento del equipo no permite la proliferación microbiana. Tras el proceso de limpieza, el equipo debe ser sometido a procedimientos de esterilización o

desinfección, ya sea que este equipo se utilice para el procesamiento de productos estériles o no estériles (FDA, 2005). A este proceso se le denomina sanitización.

Laboratorio Garden House elabora en una línea dedicada un semisólido con propiedades laxantes que tiene como principio activo *Cassia Angustifolia*, también denominado Sen de Alejandría. Los componentes activos de las hojas de sen son los glicósidos diantrónicos (senósidos A, B, C, D y otros) antraquinonas libres y glicósidos antraquinónicos. Entre éstos los senósidos A y B están presentes en mayor concentración. La farmacopea estadounidense (USP, 2013) determina por fluorometría los componentes activos en las preparaciones de sen. Por otra parte, la farmacopea británica (BP, 2013) y la europea (Ph. Eur, 2008) utilizan el método de espectrofotometría. Ambos métodos, permiten cuantificar la cantidad total de glicósidos diantrónicos y antraquinónicos. Sin embargo, en base a que los efectos de las hojas de sen son dados primordialmente por los senósidos A y B es importante monitorear el contenido de estos componentes específicos en las preparaciones de senósidos. Para ello se requiere de un método específico como la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), que se encuentra descrito en la farmacopea japonesa (Sun, 2002; JP, 2006).

Este laxante está elaborado a base de pulpas de frutas (ciruela y uva), además contiene sacarosa, agua, miel de abejas, goma guar y conservantes. Este producto semisólido es muy estable microbiológicamente debido a su alto contenido de sólidos solubles (sacarosa) y ácidos. Un sustrato con 65% o más de sólidos solubles y con una cantidad sustancial de ácido, puede ser conservado si el producto está protegido del aire. En general los microorganismos patógenos no proliferan, o lo hacen muy lentamente, a  $\text{pH} > 4,6$  (FDA, 2013). Es por esto que el producto se comercializa bajo un sellado hermético, para protegerlo así de la pérdida de humedad y oxidación (University of Nebraska–Lincoln, 2006).

Aspectos críticos, que evidenciarían la calidad del producto son la concentración de principio activo, el porcentaje de sólidos solubles y la medida de acidez (pH), y por lo tanto medir cada uno de estos parámetros, determina si el producto cumple con las especificaciones de calidad establecidas por Laboratorios Garden House.

Debido a que esta línea se dedica exclusivamente a la elaboración de productos semisólidos, en base a senósidos, resulta de gran importancia validar el proceso de mezclado, ya que en este se incorporan todos los elementos que componen el producto. Por lo tanto se debe garantizar la capacidad del mezclado, para asegurar que se está elaborando un producto de calidad.

## OBJETIVOS

### Objetivo general

- Validar el proceso de fabricación y sanitización de un laxante elaborado en la línea de semisólidos.

### Objetivos específicos

- Confeccionar los protocolos de calificación del equipo de la línea de elaboración de semisólidos.
- Llevar a cabo la calificación de instalación, operación y desempeño del equipo de la línea de elaboración de semisólidos.
- Ejecutar las pruebas correspondientes para la validación de sanitización detalladas en el protocolo de limpieza y sanitización recientemente actualizado.
- Aplicar el protocolo de validación de procesos, analizando los puntos críticos del proceso de fabricación, a través de un análisis de riesgo y acciones correctivas para cada punto.
- Validar haciendo un análisis de tres lotes consecutivos del producto seleccionado generando su informe respectivo.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Con el propósito de validar el proceso de fabricación y sanitización en la sección de semisólidos de laboratorios Garden House Farmacéutica S.A. fue necesario identificar todos los factores involucrados en esta línea de producción, caracterizando el riesgo y la frecuencia en que éstos ocurren. Para ello, se realizó un diagnóstico de situación de la sección para analizar la realidad en que se encontraba la línea de semisólidos y de esta forma dimensionar la magnitud del trabajo y a su vez trazar sus lineamientos.

### 1. Diagnóstico de situación.

La línea de semisólidos fue estudiada en forma exhaustiva, verificando los requisitos necesarios para la validación, establecidos por el ISP en la “*Guía de inspección de buenas prácticas de manufactura (GMP) para la industria de productos farmacéuticos capítulo N°1: Validación*” del 2010. Además, se analizó el desempeño de los equipos, los sistemas auxiliares críticos, la capacitación del personal, la documentación de esta línea de trabajo, que incluyó los Procedimientos Operativos Estándar (POEs) y las órdenes de trabajo ya fabricadas en esta sección.

### 2. Selección del producto.

Con el fin de validar un proceso de producción de la sección de semisólidos se seleccionó un producto que fuera representativo utilizando el criterio del “peor caso”. Para ello, el producto debía tener alta rotación, poseer la mayor cantidad de puntos críticos dentro de su elaboración, conjuntamente con un registro histórico de fallas reflejadas en las órdenes de trabajo.

El producto que cumplió con estos requisitos fue una jalea laxante que contiene senósidos, que se elabora en Chile y se comercializa exclusivamente en el extranjero. Esta jalea laxante es elaborada en la línea de semisólidos dedicada exclusivamente a la fabricación de productos que contengan senósidos. Esta línea está dividida en dos áreas, fabricación y envasado. El área de fabricación tiene como único equipo el reactor Naarden Triplex 1.000 L, que corresponde a un mezclador diseñado para la elaboración de productos semisólidos en

general, está ubicado en una sala de trabajo de 17,64 m<sup>2</sup>, acondicionada para una operación adecuada del equipo.

Este estudio tiene como propósito validar el proceso de mezclado ejecutado por este equipo, para esto, como primer paso, se debió calificar el reactor Naarden Triplex 1.000 L y también validar su proceso de limpieza y sanitización.

### 3. Calificación de Equipos

Para calificar la instalación, la operación y el desempeño del reactor Naarden Triplex 1.000 L, se examinaron los documentos y se analizó en terreno aspectos tales como condiciones de trabajo, sala en que se encuentra ubicado este equipo y planos de instalación, entre otros. Se describieron sus principales características, con el fin de tener una noción básica de su funcionamiento, las partes que lo componen y el ambiente en el que está instalado. Una vez obtenida esa información se confeccionaron los protocolos e informes respectivos para cada etapa de la calificación.

#### 3.1. Calificación de Instalación (IQ)

Mediante listas de chequeo, se verificaron las características de instalación del reactor. Para cada planilla se empleó el criterio Cumple (C) si es que el punto a evaluar cumple y No Cumple (NC) cuando este no alcanza el criterio de aceptación establecido. Estas planillas con un formato tipo están orientadas a distintos aspectos contemplados para la presente calificación, como por ejemplo diseño GMP, servicios y documentación asociada entre otros.

**Tabla N° 1: Instrumentos utilizados en la calificación de instalación (IQ)**

| Instrumento | Marca   | Modelo  |
|-------------|---------|---------|
| Multitester | HIOKI   | 3280-20 |
| Metro       | Stanley | -       |

### **3.2. Calificación de Operación (OQ)**

Para llevar a cabo esta calificación, se evaluaron como aspectos más importantes las características documentales y funcionalidad de todos los elementos necesarios para la correcta operación del reactor, como por ejemplo el sistema de calefacción y enfriamiento, la central hidráulica, ambos sistemas de agitación, el sistema de descarga, las alarmas frente a fallos simulados entre otras. También se consideró la capacitación del personal y existencia de procedimientos de operación, mantención y limpieza del reactor.

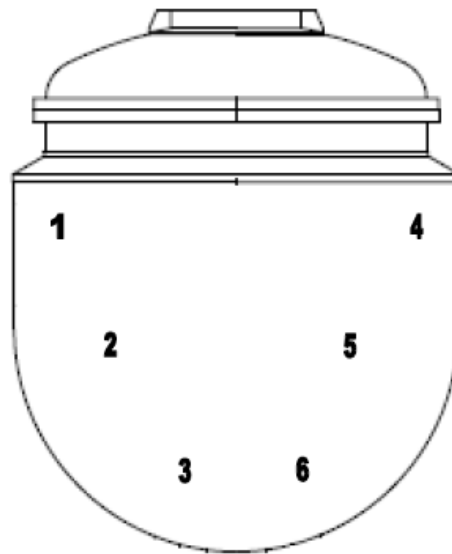
Una vez finalizada la calificación de instalación y con ayuda de personal capacitado para el uso del equipo, se desarrollaron las pruebas establecidas en el protocolo previamente elaborado. Al igual que en la calificación de instalación se utilizó el criterio Cumple/No cumple. Se efectuó una revisión documental y otra en terreno para evaluar los aspectos asociados a funcionalidad y a servicios utilizando listas de chequeo detalladas donde se indica el proceder paso a paso y los resultados esperados para cada prueba ejecutada.

### **3.3. Calificación de Desempeño (PQ)**

El último punto de la calificación del reactor Naarden Triplex 1.000 L, correspondió a evaluar su correcto desempeño bajo condiciones normales de trabajo, verificando si este equipo es capaz de fabricar el producto de estudio, acorde a las especificaciones establecidas para éste.

El proceso final de mezclado, es decir, cuando ya están incorporados todos los elementos de la formulación incluido el principio activo, dura en total 3 horas. Por este motivo las muestras se tomaron a los 60, 120 y 180 min de mezclado, es decir, al inicio, medio y fina del proceso.

Además, se consideraron 6 puntos del reactor, que representan los lugares en donde el producto podría presentar mayores variaciones en el mezclado, desde donde se tomaron 125 g de muestra y se realizaron los análisis correspondientes para cada parámetro. Los parámetros analizados fueron características organolépticas, valoración de principio activo (% senósidos B), pH y sólidos solubles. En la figura N°3 se representan los puntos de extracción de muestra empleados.



**Figura N° 3: Puntos de muestreo del reactor Naarden Triplex 1.000 L.**

Se elaboró una lista de verificación para evaluar el desempeño del reactor, utilizando muestras de 3 lotes estándar consecutivos del mismo producto. Para cada uno de los ítems medidos en el desempeño, se registró lo observado en terreno, generando así puntos de comparación tanto intra como inter lotes y datos para analizar y evaluar su cumplimiento. Como criterio de aceptación se utilizó, para todos los componentes de la Calificación de Desempeño del equipo: Cumple/ No Cumple,

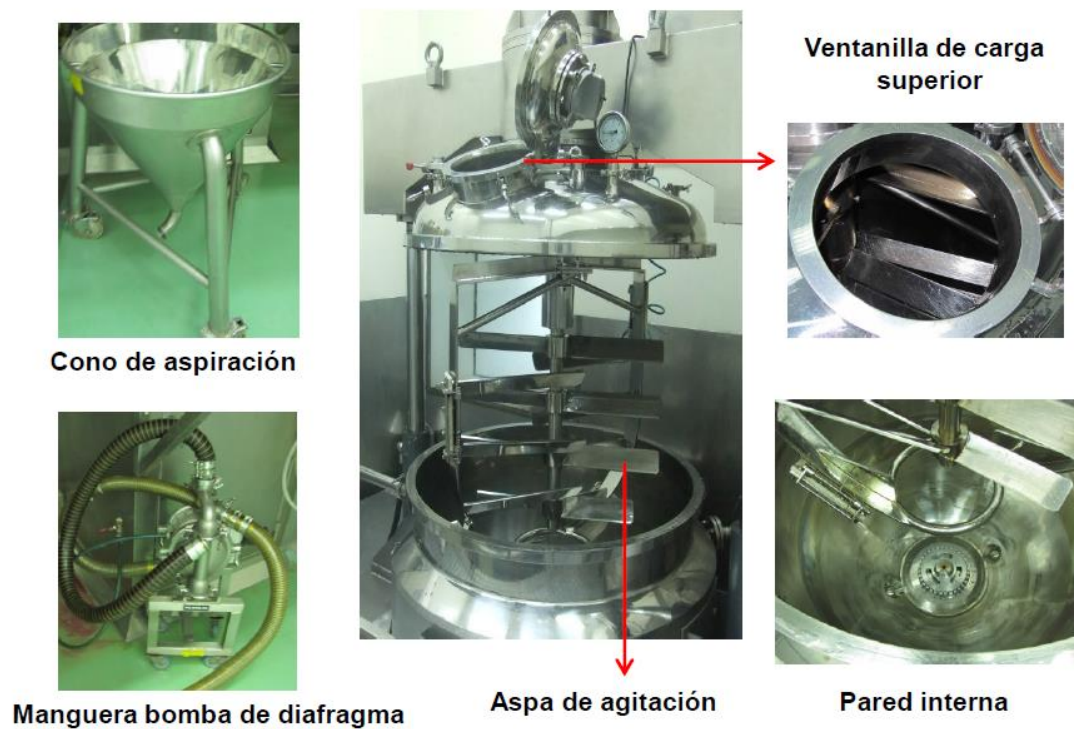
Finalmente se preparó un informe de calificación indicando la fecha de inicio y término del periodo de estudio y que incluyó los resultados obtenidos: observaciones, problemas detectados, desviaciones, cualquier otra información pertinente y una conclusión sobre el estado de calificación del equipo.

**Tabla N° 2: Instrumentos utilizados para la calificación de desempeño**

| Instrumento                     | Marca           | Modelo            | Serie       |
|---------------------------------|-----------------|-------------------|-------------|
| pH-metro                        | Denver          | UP-25             | UP25066490  |
| Refractómetro Digital           | Hanna           | HI 96801          | SN 08561074 |
| Balanza Analítica<br>(0,0001 g) | Mettler Toledo  | MS2045            | B105109383  |
| HPLC                            | Hewlett Packard | Agilent 1100/1200 | JP 73020256 |

#### 4. Validación de Sanitización

Se seleccionaron los puntos críticos del reactor Naarden Triplex 1.000 L realizando un análisis visual que permitió identificar los lugares donde el equipo presentaba más problemas para la remoción del producto. Estos puntos fueron la ventanilla de carga superior, el aspa de agitación, la pared interna, la boquilla de la manguera correspondiente a la bomba de diafragma y el cono de aspiración que se muestran en la figura 4.



**Figura N° 4: Puntos de muestreo para validación de sanitización.**

Una vez establecidos estos puntos, se desarrolló el muestreo, para ello se utilizó la técnica de enjuague para todas aquellas piezas o partes del equipo de difícil acceso, a estas muestras se les midió conductividad y pH. Estas pruebas permiten determinar la presencia de residuos inorgánicos provenientes principalmente del detergente utilizado luego de realizado el procedimiento de limpieza correspondiente, éstos métodos detectan cualquier tipo de sustancia sin que ésta sea identificada específicamente.

Posteriormente, una vez que el equipo fue sanitizado, se tomaron muestras utilizando la técnica de hisopado, para a través de ensayos microbiológicos, determinar recuento total de patógenos, mesófilos aerobios hongos y levaduras.

#### **4.1. Método de Enjuague**

Para este estudio, luego del último enjuague del reactor, se tomaron como puntos de muestreo el aspa de agitación y la ventanilla de carga superior. Estas se enjuagaron 3 veces con 300 mL de agua purificada, antes de proceder a la sanitización del equipo y posteriormente a estas muestras se les midió conductividad y pH.

##### **4.1.1. Conductividad**

La conductividad de las muestras se midió por triplicado, con un conductímetro Hanna modelo HI 98188, debidamente calibrado, utilizando como blanco agua purificada.

*Criterio de aceptación:* Conductividad de la muestra no deberá diferir en +/- 30  $\mu\text{s}/\text{cm}$  en comparación con el blanco.

##### **4.1.2. pH**

A las muestras recogidas por el método de enjuague se les midió el pH en triplicado con un pHmetro electrónico digital Denver, modelo UP-25 debidamente calibrado, utilizando agua purificada como blanco.

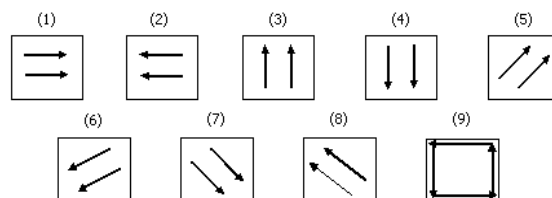
*Criterio de aceptación:* El pH en una muestra tomada en el último enjuague no debe diferir en +/- 0,5 unidades en comparación con el blanco.

**Tabla N° 3: Instrumentos utilizados en los análisis físico-químicos**

| Instrumento                 | Marca  | Modelo   | Serie      |
|-----------------------------|--------|----------|------------|
| pHmetro Electrónico Digital | Denver | UP-25    | UP25066490 |
| Conductímetro Electrónico   | Hanna  | HI 98188 | -          |

#### 4.2. Método de Hisopado

Este método consiste en frotar una tórula de algodón hidrofílico, que se encuentra sumergida dentro de un tubo de ensayo que contiene una cantidad conocida de medio de cultivo, en este caso se utilizó caldo Letheen, sobre una superficie del equipo de 25 cm<sup>2</sup> aproximadamente. Para determinar la presencia de contaminación microbiológica con el método del hisopado se muestrearon 5 puntos del equipo: pared interna, aspa de agitación, ventanilla de carga superior, manguera bomba de diafragma y cono de aspiración. El muestreo se realizó con Swab-Samples que corresponden a un tubo de ensayo plástico sellado que contiene un hisopo de algodón hidrófilo sumergido en 10 mL de caldo Letheen. Luego las muestra se sembraron en placas Petrifilm® específicas para recuento total de aerobios mesófilos, *Staphylococcus Aureus* (SA), *Escherichia Coli* (EC), hongos y levaduras. El procedimiento consistió en determinar en el equipo una superficie aproximada de 25 cm<sup>2</sup> y luego se tomó la muestra frotando el hisopo del Swab-Sample por la superficie escogida, de acuerdo a la figura N° 5. A continuación se sumergió el hisopo en el líquido del Swab cada vez que se cambio la dirección del muestreo. Los tubos fueron rotulados de acuerdo al lugar de muestreo



**Figura N° 5: Direcciones de muestreo por técnica de hisopado.**

Finalmente, los tubos fueron trasladados al área de microbiología del departamento de control de calidad, donde se sembró 1 mL de la muestra en una placa Petrifilm® específica para cada cultivo. Los criterios de aceptación para esta prueba se detallan en la tabla siguiente.

**Tabla N° 4: Especificaciones microbiológicas de producto terminado**

| Microorganismo                            | Especificación               |
|---|------------------------------|
| Recuento Total de Aerobios Mesófilos (AM) | < 50 ufc/ 25 cm <sup>2</sup> |
| Recuento de Hongos y Levaduras (HL)       |                              |
| <i>Staphylococcus Aureus</i> (SA)         | Ausencia                     |
| <i>Escherichia Coli</i> (EC)              |                              |

Dentro de esta validación también se tomó en cuenta la posible presencia de contaminación microbiológica en las manos del personal a cargo de realizar la limpieza y sanitización del equipo. Para esto, se procedió a muestrear los guantes de látex que el operario encargado de realizar la limpieza y sanitización del equipo utilizó y tenía puestos en cada uno de los 3 lotes establecidos para la presente validación.

El procedimiento utilizado fue el establecido en el POE I.F CC.122 y se realizó inmediatamente concluida la limpieza y sanitización del equipo y de la sala de trabajo. Para ello, se prepararon placas Petri con medio de cultivo agar soya tripticasa (TSA) en condiciones estériles y bajo campana de flujo laminar. Junto con las placas preparadas se dejaron 2 controles, uno positivo que se expuso a un área contaminada donde se obtuvo un conteo apreciable de microorganismos y el otro negativo que no fue expuesto a contaminación. Con las placas Petri cerradas y rotuladas, se ingresó a la planta y se muestrearon ambas manos con guantes de látex del operario que realizó la limpieza del equipo. Luego las placas se incubaron a 35°C por 48 horas y posteriormente se revisaron. Estas placas revelaron un mínimo crecimiento de colonias, informadas como presencia de bacterias aerobias mesófilas. Para descartar la presencia de bacterias gram (-) se realizó tinción gram sobre las colonias encontradas. Los criterios de aceptación para esta prueba se detallan en la tabla siguiente.

**Tabla N° 5: Límites microbiológicos en control de manos**

| Microorganismo                       | Especificación               |
|--------------------------------------|------------------------------|
| Recuento Total de Aerobios Mesófilos | < 50 ufc/ 25 cm <sup>2</sup> |
| Salmonella                           | Ausencia                     |
| <i>Escherichia Coli (EC)</i>         |                              |

Los equipos utilizados para el análisis microbiológico se listan en la tabla N° 6.

**Tabla N° 6: Equipos para análisis microbiológicos**

| Equipo                            | Marca         | Modelo | Serie     |
|-----------------------------------|---------------|--------|-----------|
| Estufa de Cultivo                 | Memmert       | UM400  | B400.0718 |
| Estufa Cultivo 1                  | Memmert       | BE400  | e400.0434 |
| Estufa Cultivo 2                  | Memmert       | BE400  | e499.0989 |
| Refrigerador                      | Ursus Trotter | 410-L  | 00622     |
| Campana de Flujo Laminar Vertical | Telstar       | AV-100 | 12506     |

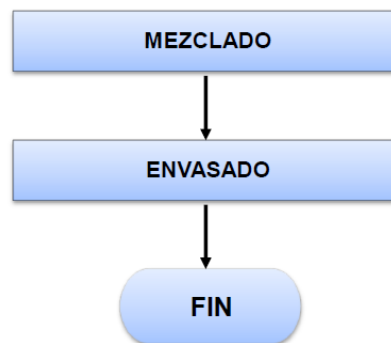
Los reactivos y materiales de este análisis aparecen en la tabla N° 7 mostrada a continuación.

**Tabla N° 7: Reactivos y materiales utilizados en los análisis microbiológicos**

| Reactivo/ Material                       | Código         | Nº de Lote / Serie |
|--|----------------|--------------------|
| Petrifilm Aerobic Count Plate            | 34-8707-2029-8 | 2013-12TF          |
| Petrifilm Yeast and Mold Count Plate     | 34-8707-2047-0 | 2014-06KE          |
| Petrifilm Staph Express Count Plate      | 34-8707-2027-2 | 2014-06KB          |
| Petrifilm E. Coli / Coliform Count Plate | 34-8707-2024-9 | 2014-06KA          |
| Swab-Sample 10 mL                        | RS96010LET     | 2014-02AT          |
| Placa Petri 90 mm Desechable             | 20090-03-07    | 11-2012            |
| Agar de Soja Tríptica                    | 1054580500     | VM440558           |
| Tinción Gram-Color                       | 1118850001     | HX117167           |

## 5. Validación de Proceso

La figura N° 6 muestra el diagrama de flujo del proceso de elaboración del la jalea laxante en la línea de semisólidos producto definido como “peor caso”:



**Figura N° 6: Diagrama de flujo del proceso de elaboración del laxante semisólido.**

Se elaboró un protocolo de validación de procesos que incluyó el análisis de puntos críticos del proceso de fabricación, el análisis de riesgos de puntos críticos y las acciones correctivas respectivas (Ver anexo n° 1). Dependiendo de la gravedad de los riesgos asociados a la fabricación, se procedió a medir variables que evidencien el control de cada fase del proceso.

Para la realización de la validación del proceso de mezclado del producto, se analizaron 3 lotes consecutivos del producto seleccionado, para la toma de muestra se consideraron 6 puntos del reactor que representan los lugares en donde el producto podría presentar la mayor cantidad de variaciones. En cada punto de muestreo se tomaron 125 g de jalea y se desarrollaron los análisis correspondientes para cada parámetro. La figura N° 3, previamente señalada en página 16, representa los puntos de extracción de muestra utilizados para la validación de procesos.

**5.1.Descripción del producto:** Se analizaron características organolépticas tales como sabor, aroma, color y textura.

**5.2.Homogeneidad de Mezclado:** Se determinó la homogeneidad del producto a tres tiempos del proceso de mezclado. Las pruebas desarrolladas fueron uniformidad de dosis cuantificada mediante método HPLC y medición de índice de refracción y pH.

### **5.3.Método HPLC**

El método HPLC utilizado fue el método de la farmacopea japonesa XV (JP, 2006) modificado que consiste en comparar los tiempos de retención obtenidos de Senósidos A y B en una muestra con respecto a un estándar preparados bajo las mismas condiciones. Para este estudio se utilizó un HPLC Hewlett Packard, modelo Agilent 1100/1200, con una columna Phenomenex modelo Luna de uso exclusivo para determinar senósidos. Como fase móvil se empleó una mezcla de acetonitrilo (ACN) y buffer de trietilamina (TEA), en gradiente creciente para acetonitrilo y decreciente de buffer. En la tabla a continuación se detallan las condiciones cromatografías bajo las cuales se realizó este estudio.

**Tabla N° 8: Condiciones cromatográficas método HPLC**

|             |   |             |                   |                |
|-------------|---|-------------|-------------------|----------------|
| Columna     | PR C-18- 250 mm x 4,6 mm modelo Luna Phenomenex |             |                   |                |
| Fase Móvil  | Gradiente                                       |             |                   |                |
|             | Tiempo (min)                                    |             | Acetonitrilo (%)  | Buffer (%)     |
|             | 0   |             | 15                | 85             |
| 20          |   | 40          | 60                |                |
| Temperatura | Flujo   | Detector UV | Volumen inyección | Tiempo corrida |
| 40°C        | 1,0 mL/min                                      | 265 nm      | 20 µL             | 20 min         |

**Soluciones**

Solución A: se agregó 1 g de NaHCO<sub>3</sub> en 1 L de agua destilada.

Buffer Trietilamina (TEA): Se diluyó 1 mL de TEA en 1 L de agua destilada, se ajustó pH entre 2,80 – 3,00 con H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> y luego se filtró aplicando vacío, con un filtro de membrana de 47 mm y poro de 80 µm.

**Preparación del estándar de trabajo.**

En una balanza analítica se pesó 25 mg de extracto de sen 20% estándar secundario y luego se transfirió a un matraz de aforo de 100 mL, se agregó la solución A y durante 60 min se sonicó a 65°C, agitando frecuentemente. Se dejó enfriar y luego se aforó con solución A. Luego se tomó una alícuota de 10 mL y en un matraz aforado de 20 mL se llevó a volumen con solución A. Finalmente se filtró con una membrana de PVDF 0,45 µm para luego inyectar 2 µL en el cromatógrafo.

**Preparación de la muestra.**

En un mortero de porcelana se homogenizaron 100 g de jalea laxante, se pesaron 3 g de la muestra homogenizada en un matraz de aforo de 200 mL, y se adicionó 120 mL de solución A. Luego, se sonicó durante 60 min a 65°C, agitando el matraz cada 15 min en forma vigorosa, obteniendo la dispersión de la muestra. Posteriormente, se dejó enfriar y se aforó con solución A y se filtró por membrana de PVDF 0,45 µm para luego inyectar 20 µL en el cromatógrafo.

**Cálculos:**

$$\frac{\text{mg Senósidos}}{100 \text{ g}} = \frac{A \text{ MTA} \times P \text{ STD} \times f_d \text{ MTA} \times Pt \text{ STD}}{A \text{ STD} \times f_d \text{ STD} \times P \text{ MTA}}$$

Donde:

- A MTA:  $\Sigma$  (área Senósidos A + área Senósidos B) en muestra.
- A STD:  $\Sigma$  (área Senósidos A + área Senósidos B) en estándar.
- P STD: masa del estándar (mg)
- Pt STD: Potencia del estándar (%)
- P MTA: masa de la muestra (g)
- $f_d$  MTA: factor de dilución de la muestra
- $f_d$  STD: factor de dilución del estándar

*Criterio de aceptación:* 0,153 - 0,187% de derivados hidroxiantracénicos expresados como Senósido B, a los 180 min de mezclado.

**5.4. Índice de Refracción:** Se determinó la sacarosa disuelta en el producto a 20°C, ya que esta concentración de sacarosa reduce el porcentaje agua libre, evitando posible contaminación microbiológica del producto. Se determinó en un refractómetro Digital Hanna modelo HI 96801, debidamente calibrado.

*Criterio de Aceptación:* 67 – 69° Brix a los 180 min de mezclado

**5.5. pH:** Se dispersó 10 g de muestra en 100 mL de agua destilada, se filtró y se realizó la medición de esta solución a temperatura ambiente con un pHmetro electrónico digital Denver, modelo UP-25 debidamente calibrado (dispersión acuosa al 10% filtrada).

*Criterio de Aceptación:* rango de pH 3,7 – 4,7 a los 180 min de mezclado

**Tabla N° 9: Instrumentos utilizados en la validación del proceso.**

| <b>Instrumento</b>              | <b>Marca</b>    | <b>Modelo</b>     | <b>Serie</b> |
|---------------------------------|-----------------|-------------------|--------------|
| pHmetro                         | Denver          | UP-25             | UP25066490   |
| Refractómetro Digital           | Hanna           | HI 96801          | SN 08561074  |
| Balanza Analítica<br>(0,0001 g) | Mettler Toledo  | MS2045            | B105109383   |
| HPLC                            | Hewlett Packard | Agilent 1100/1200 | JP 73020256  |

Resulta de gran importancia el uso de las herramientas estadísticas de capacidad de proceso ( $C_p$ ) y análisis de la varianza, para garantizar la calidad de un producto, ya que permite interpretar de manera certera los datos obtenidos, además de dar directrices para la corrección de las fallas encontradas en el proceso.

$C_p$  es la relación más popular utilizada por la industria farmacéutica como indicador del desempeño y rendimiento de un proceso.  $C_{pk}$  es el valor que caracteriza la relación existente entre la media del proceso y su distancia al límite de especificación, está indirectamente relacionado con el porcentaje de productos no conformes, puede ser utilizado como una estimación de la capacidad del proceso para elaborar productos que cumplan con las especificaciones establecidas para dicho proceso (Mel, 2011).

Se calculó la capacidad del proceso de mezclado (95% de confianza), con los datos obtenidos. Además, se realizó el análisis de la varianza (ANOVA) para cada aspecto crítico de este proceso, determinación de senósidos, pH e índice de refracción para determinar diferencias significativas entre los lotes. ANOVA evalúa la importancia de uno o más factores al comparar las medias de la variable de respuesta en los diferentes niveles de factores, para establecer diferencias entre las medias. En caso de diferencias, se empleó el método de comparación de Tukey, que se conoce como método de la diferencia significativa de Tukey, y que utiliza un valor con el cual se comparan los posibles pares de medias (Casas, 2008).

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN



**Figura N° 7: Reactor Naarden Triplex 1.000 L**

El reactor Naarden modelo Triplex 1.000 L corresponde a un cuerpo cilíndrico vertical, con fondo inferior semiesférico que posee un volumen útil de 1.000 L, apto para la elaboración de emulsiones, cremas, geles y semisólidos. Tiene un diámetro exterior de 1.200 mm y una altura total de 3.455 mm considerando la tapa cerrada y de 4.755 mm con la tapa abierta. La tapa de forma toriesférica, es elevable mediante dos pistones hidráulicos, además cuenta con una ventanilla superior con luz-mirilla para la carga de sólidos e inspección visual interior. Este equipo posee doble sistema de agitación, uno lento ubicado en la parte superior, y otro rápido en su parte inferior. El sistema de agitación superior es del tipo áncora, compuesto

por un mezclador de velocidad lenta, de aspas concéntricas que giran en dirección contraria, además está provisto con rascadores de teflón para favorecer la homogeneización del producto y la transmisión de calor.

El sistema inferior de agitación rápida es del tipo turrax, que realiza un gran trabajo mecánico, para lograr la dispersión de los sólidos incorporados. Posee un sistema de recirculación impulsado por una bomba de diafragma, que además permite el vaciado del reactor.

La calefacción se produce por vapor de agua, mientras que la refrigeración es generada por recirculación de agua fría; para ello, el equipo cuenta con una doble camisa térmica soldada al cuerpo; recubierta totalmente por una tercera camisa calorifugada con lana de roca basáltica.

Todas las piezas del reactor, en contacto directo con el producto, están fabricadas en acero inoxidable calidad AISI 316L, en tanto que en el resto de las partes también de acero inoxidable corresponde a AISI 304, con pulido espejo para cumplir con las normas GMP y facilitar la limpieza del equipo.

### **1. Calificación instalación (IQ)**

Las planillas de chequeo, utilizadas para realizar el IQ fueron divididas por categorías que abordaron los aspectos más importantes de la calificación.

La descripción técnica comprobó que la instalación fue efectuada respecto a la última versión del diagrama de fabricante correspondiente y que todos los elementos de seguridad estuvieran ubicados en la posición correspondiente. Los instrumentos instalados en el equipo debían estar calibrados y su localización debía ser la apropiada para garantizar la correcta medición del parámetro. Finalmente, el material de las superficies en contacto con el producto debía ser de acero inoxidable de calidad AISI 316L.

Se comprobó que el diseño estuviera de acuerdo a las normas GMP, es decir que el equipo y la sala donde se encuentra ubicado cumplen con normas como accesibilidad para la limpieza, que las superficies tanto del equipo como de la sala son lisas, sin impurezas ni marcas de óxido o algún tipo de contaminación. En la sala de trabajo se verificó la existencia de señalética que indicara el funcionamiento del equipo y que el arme y desarme de los equipos auxiliares

como la bomba de diafragma se realiza sin dificultades. Por último, se determinó que el estado del cableado y tablero eléctrico se encontraba en perfectas condiciones.

Otros aspectos considerados en la presente calificación fueron los referentes a servicios, al ambiente físico donde se encuentra el equipo y la parte documental, como planos, certificados de calibración y otros que cumplieron satisfactoriamente con los requerimientos establecidos.

La tabla a continuación resume los resultados del IQ para el reactor.

Tabla N° 10: Resultados calificación de instalación (IQ)

| Categoría                  | Planilla N° | Ensayo  | Criterio de Aceptación   | Resultado |
|----------------------------|-------------|---|--|-----------|
| <b>Descripción Técnica</b> | 1           | Verificación de componente técnicos del equipo                    | Todos los datos técnicos forman parte del equipo                                       | ✓         |
| <b>Diseño GMP</b>          | 2           | Observación de acceso para limpieza                               | No existen lugares inaccesibles al operario  | ✓         |
|                            | 3           | Verificación de armado y desarme del equipo y sistemas auxiliares | Armado y desarmado se realiza totalmente   | ✓         |
|                            | 4           | Verificación de señalética  | Existencia de señalética en todos los casos mencionados                                | ✓         |
|                            | 5           | Observación de cableados eléctricos                               | Conductores en buen estado   | ✓         |
| <b>Servicios</b>           | 6           | Verificación de suministro de corriente eléctrica                 | Voltaje de 380 V $\pm$ 10 %  | ✓         |
|                            | 7           | Verificación de suministros de agua                               | Existencia de las conexiones para la correcta operación del equipo                     | ✓         |
|                            | 8           | Verificación de instalación de equipos auxiliares                 | Equipos auxiliares funcionales y correctamente instalados                              | ✓         |
| <b>Ambiente</b>            | 9           | Verificación del espacio de trabajo                               | Área de sala de trabajo suficiente para operar y realizar correcta limpieza del equipo | ✓         |
| <b>Documentación</b>       | 10          | Verificación de disponibilidad de documentación técnica           | Existencia de documentos requeridos  | ✓         |
|                            | 11          | Requerimiento de calibraciones                                    | Certificados de calibración de instrumentos usado.                                     | ✓         |

## 2. Calificación de operación (OQ)

Una vez finalizado el IQ, y verificado el cumplimiento de todos los criterios establecidos en las planillas de chequeo, se procedió con la calificación de operación. En la tabla a continuación se muestra la planilla con los resultados correspondientes a cada sección.

**Tabla N° 11: Resultados calificación de operación (OQ)**

| Referida a           | Planilla N° | Verificación de  | Criterio de Aceptación  | Resultado |
|----------------------|-------------|--|---|-----------|
| <b>Documentación</b> | 1           | Finalización informe calificación de instalación   | Calificación de instalación aprobada  | ✓         |
|                      | 2           | Procedimientos de funcionamiento, mantenimiento y limpieza                               | Existencia de procedimientos de trabajo funcionamiento, mantenimiento y limpieza                      | ✓         |
| <b>Funcionalidad</b> | 3           | Funcionamiento de instrumentos y accesorios del equipo                                   | Instrumentos y accesorios funcionan según especificaciones de diseño y respuesta esperada             | ✓         |
|                      | 4           | Funcionamiento sistema de calefacción y enfriamiento                                     | Sistema de calefacción y enfriamiento funcionan según especificaciones de diseño y respuesta esperada | ✓         |
|                      | 5           | Funcionamiento luz de la mirilla   | Luz funciona según especificaciones de diseño y respuesta esperada                                    | ✓         |
| <b>Servicios</b>     | 6           | Funcionamiento de alarmas mediante inducción de fallos o modificación de puntos críticos | Dispositivos de seguridad, y alarmas funcionan según especificaciones de diseño                       | ✓         |
|                      | 7           | Restablecimiento de suministro eléctrico tras fallo simulado                             | Restablecimiento del suministro eléctrico sin incidencias   | ✓         |

### **3. Calificación de desempeño (PQ)**

Para determinar si el reactor cumple o no con las variables establecidas, se utilizaron los criterios de aceptación definidos en los métodos de manufactura y especificaciones de producto terminado. Los resultados obtenidos en la presente calificación se detallan a continuación.

#### **3.1. Características organolépticas.**

La jalea presenta un color café oscuro, con algo de brillo, olor suave característico a fruta, sabor dulce y ácido, cumpliendo con las especificaciones establecidas para este producto.

#### **3.2. Valoración.**

Los resultados obtenidos demuestran que el equipo no realiza un mezclado homogéneo del principio activo, ya que solo el Lote A de los 3 estudiados se encontró dentro del rango establecido para este producto.

En la siguiente tabla se listan los resultados obtenidos para la valoración de senósidos.

Tabla N° 12: Resultados valoración del principio activo

| Lote            | Muestra | 60 min (%)   | C/NC      | 120 min (%)  | C/ NC     | 180 min (%)  | C /NC     |
|-----------------|---------|--------------|-----------|--------------|-----------|--------------|-----------|
| <b>A</b>        | 1       | 0,184        | <b>C</b>  | 0,181        | <b>C</b>  | 0,178        | <b>C</b>  |
|                 | 2       | 0,187        | <b>C</b>  | 0,191        | <b>NC</b> | 0,184        | <b>C</b>  |
|                 | 3       | 0,191        | <b>NC</b> | 0,193        | <b>NC</b> | 0,184        | <b>C</b>  |
|                 | 4       | 0,196        | <b>NC</b> | 0,184        | <b>C</b>  | 0,179        | <b>C</b>  |
|                 | 5       | 0,196        | <b>NC</b> | 0,174        | <b>C</b>  | 0,179        | <b>C</b>  |
|                 | 6       | 0,192        | <b>NC</b> | 0,186        | <b>C</b>  | 0,178        | <b>C</b>  |
| <b>Promedio</b> |         | 0,191 ± 0,03 |           | 0,185 ± 0,04 |           | 0,180 ± 0,02 |           |
| <b>Lote</b>     |         |              |           |              |           |              |           |
| <b>B</b>        | 1       | 0,184        | <b>C</b>  | 0,193        | <b>NC</b> | 0,186        | <b>C</b>  |
|                 | 2       | 0,192        | <b>NC</b> | 0,208        | <b>NC</b> | 0,196        | <b>NC</b> |
|                 | 3       | 0,178        | <b>C</b>  | 0,190        | <b>NC</b> | 0,189        | <b>NC</b> |
|                 | 4       | 0,191        | <b>NC</b> | 0,189        | <b>NC</b> | 0,194        | <b>NC</b> |
|                 | 5       | 0,183        | <b>C</b>  | 0,182        | <b>C</b>  | 0,184        | <b>C</b>  |
|                 | 6       | 0,193        | <b>NC</b> | 0,191        | <b>NC</b> | 0,202        | <b>NC</b> |
| <b>Promedio</b> |         | 0,187 ± 0,03 |           | 0,192 ± 0,04 |           | 0,192 ± 0,04 |           |
| <b>Lote</b>     |         |              |           |              |           |              |           |
| <b>C</b>        | 1       | 0,184        | <b>C</b>  | 0,170        | <b>C</b>  | 0,142        | <b>NC</b> |
|                 | 2       | 0,194        | <b>NC</b> | 0,175        | <b>C</b>  | 0,143        | <b>NC</b> |
|                 | 3       | 0,186        | <b>C</b>  | 0,178        | <b>C</b>  | 0,179        | <b>C</b>  |
|                 | 4       | 0,188        | <b>NC</b> | 0,188        | <b>NC</b> | 0,152        | <b>NC</b> |
|                 | 5       | 0,205        | <b>NC</b> | 0,18         | <b>C</b>  | 0,159        | <b>C</b>  |
|                 | 6       | 0,182        | <b>C</b>  | 0,173        | <b>C</b>  | 0,134        | <b>NC</b> |
| <b>Promedio</b> |         | 0,190 ± 0,04 |           | 0,177 ± 0,04 |           | 0,152 ± 0,11 |           |

### 3.3. pH

Los resultados al medir el pH indicaron que todas las muestras a los 3 tiempos evaluados están dentro del rango de pH establecido: 3,7 – 4,7

Tabla N° 13: Determinación de pH

| Lote            | Muestra | 60 min      | 120 min     | 180 min     |
|-----------------|---------|-------------|-------------|-------------|
| A               | 1       | 4,02        | 3,97        | 4,02        |
|                 | 2       | 3,98        | 4,07        | 3,99        |
|                 | 3       | 3,97        | 3,98        | 4,05        |
|                 | 4       | 4,01        | 4,05        | 3,95        |
|                 | 5       | 3,78        | 3,99        | 3,74        |
|                 | 6       | 3,99        | 4,02        | 3,80        |
| <b>Promedio</b> |         | 3,96 ± 0,02 | 4,01 ± 0,01 | 3,93 ± 0,03 |
| B               | 1       | 3,89        | 4,01        | 3,83        |
|                 | 2       | 4,01        | 3,98        | 3,72        |
|                 | 3       | 4,02        | 4,02        | 3,94        |
|                 | 4       | 3,98        | 4,01        | 3,87        |
|                 | 5       | 3,95        | 3,96        | 3,78        |
|                 | 6       | 3,96        | 3,93        | 3,92        |
| <b>Promedio</b> |         | 3,97 ± 0,01 | 3,99 ± 0,01 | 3,84 ± 0,02 |
| C               | 1       | 4,02        | 3,98        | 3,72        |
|                 | 2       | 3,88        | 4,01        | 4,02        |
|                 | 3       | 3,78        | 3,93        | 3,83        |
|                 | 4       | 4,09        | 4,08        | 3,94        |
|                 | 5       | 4,01        | 3,94        | 3,93        |
|                 | 6       | 3,92        | 4,01        | 3,82        |
| <b>Promedio</b> |         | 3,95 ± 0,03 | 3,99 ± 0,01 | 3,88 ± 0,03 |

#### 3.4. Sólidos Solubles

En la tabla a continuación se agrupan los resultados por lote y tiempo de muestreo

Tabla N° 14: Sólidos Solubles

| Lote            | Muestra | 60 min<br>(° Brix) | C/NC      | 120 min<br>(° Brix) | C/ NC     | 180 min<br>(° Brix) | C /NC    |
|-----------------|---------|--------------------|-----------|---------------------|-----------|---------------------|----------|
| <b>A</b>        | 1       | 67                 | <b>C</b>  | 67                  | <b>C</b>  | 67                  | <b>C</b> |
|                 | 2       | 67                 | <b>C</b>  | 65                  | <b>NC</b> | 68                  | <b>C</b> |
|                 | 3       | 67                 | <b>C</b>  | 66                  | <b>NC</b> | 67                  | <b>C</b> |
|                 | 4       | 66                 | <b>NC</b> | 66                  | <b>NC</b> | 68                  | <b>C</b> |
|                 | 5       | 67                 | <b>C</b>  | 66                  | <b>NC</b> | 67                  | <b>C</b> |
|                 | 6       | 66                 | <b>NC</b> | 67                  | <b>C</b>  | 68                  | <b>C</b> |
| <b>Promedio</b> |         | 67 ± 0,01          |           | 66 ± 0,01           |           | 68 ± 0,01           |          |
| <b>B</b>        | 1       | 67                 | <b>C</b>  | 67                  | <b>C</b>  | 67                  | <b>C</b> |
|                 | 2       | 67                 | <b>C</b>  | 67                  | <b>C</b>  | 68                  | <b>C</b> |
|                 | 3       | 67                 | <b>C</b>  | 67                  | <b>C</b>  | 67                  | <b>C</b> |
|                 | 4       | 68                 | <b>C</b>  | 67                  | <b>C</b>  | 67                  | <b>C</b> |
|                 | 5       | 68                 | <b>C</b>  | 67                  | <b>C</b>  | 68                  | <b>C</b> |
|                 | 6       | 67                 | <b>C</b>  | 67                  | <b>C</b>  | 67                  | <b>C</b> |
| <b>Promedio</b> |         | 67 ± 0,01          |           | 67 ± 0,01           |           | 67 ± 0,01           |          |
| <b>C</b>        | 1       | 68                 | <b>C</b>  | 66                  | <b>NC</b> | 67                  | <b>C</b> |
|                 | 2       | 67                 | <b>C</b>  | 68                  | <b>C</b>  | 68                  | <b>C</b> |
|                 | 3       | 67                 | <b>C</b>  | 66                  | <b>NC</b> | 68                  | <b>C</b> |
|                 | 4       | 67                 | <b>C</b>  | 67                  | <b>C</b>  | 67                  | <b>C</b> |
|                 | 5       | 65                 | <b>NC</b> | 67                  | <b>C</b>  | 68                  | <b>C</b> |
|                 | 6       | 66                 | <b>NC</b> | 68                  | <b>C</b>  | 68                  | <b>C</b> |
| <b>Promedio</b> |         | 66 ± 0,02          |           | 67 ± 0,01           |           | 68 ± 0,01           |          |

Los datos obtenidos se encuentran todos dentro de los límites de especificación establecidos.

La tabla N° 15 resume los resultados de la calificación de desempeño del reactor Naarden Triplex 1.000 L.

Tabla N° 15: Calificación de desempeño PQ

|                                      | Lote A          |   | Lote B          |   | Lote C          |   |
|--------------------------------------|-----------------|---|-----------------|---|-----------------|---|
| <b>Color</b>                         | ✓               |   | ✓               |   | ✓               |   |
| <b>Olor</b>                          | ✓               |   | ✓               |   | ✓               |   |
| <b>Sabor</b>                         | ✓               |   | ✓               |   | ✓               |   |
| <b>Textura</b>                       | ✓               |   | ✓               |   | ✓               |   |
| <b>% Senósidos B</b>                 | 0,180 ±<br>0,02 | ✓ | 0,192 ±<br>0,04 | x | 0,152 ±<br>0,11 | X |
| <b>pH</b>                            | 3,39 ±<br>0,03  | ✓ | 3,84 ±<br>0,02  | ✓ | 3,88 ±<br>0,03  | ✓ |
| <b>Sólidos solubles<br/>(° Brix)</b> | 67,50 ±<br>0,01 | ✓ | 67,33 ±<br>0,01 | ✓ | 67,67 ±<br>0,01 | ✓ |

De acuerdo a los resultados, la calificación de equipo no es satisfactoria. El proceso de mezclado entrega valores fuera del rango permitido en el aspecto de valoración del principio activo, por tanto, el reactor Naarden Triplex 1.000 L **No Cumple** con los requisitos para su calificación.

#### 4. Validación de sanitización

Una vez finalizada la etapa de limpieza y antes de proceder a muestrear, se inspeccionó en forma visual, todas las partes que conforman el equipo y la sala en donde está ubicado. Con el fin de asegurar que no existan restos de suciedad, ya sea por producto, materias primas, y detergentes.

Los puntos críticos de inspección fueron ventanilla de carga superior, aspa de agitación, pared interna del equipo, pared externa del equipo, bomba de diafragma, cono de aspiración, mesón de trabajo y puerta de la sala.

Todos los puntos anteriormente mencionados y la sala de trabajo cumplieron satisfactoriamente con la inspección visual.

#### 4.1. Presencia de detergentes y sanitizantes

El detergente utilizado para la limpieza de los 3 lotes estudiados fue una mezcla de Butilcelosolve, tensoactivos no iónicos y sales alcalinas, y como sanitizante alcohol al 70%. Esta mezcla hidro-alcohólica es altamente volátil, por ello cuando se utiliza como sanitizante, no es necesario aplicar test de identificación de residuos de alcohol, ya que se deja actuar hasta su completa evaporación.

La tabla a continuación muestra los resultados de las pruebas de conductividad y pH realizados al líquido de enjuague.

**Tabla N° 16: Conductividad y pH de 3 lotes de producción**

|                                   | Lugar del equipo  | Lote A       | Lote B       | Lote C       |
|-----------------------------------|-------------------|--------------|--------------|--------------|
| <b>pH</b>                         | <b>Aspa</b>       | 6,14 ± 0,01  | 6,20 ± 0,01  | 6,43 ± 0,002 |
|                                   | <b>Ventanilla</b> | 6,38 ± 0,003 | 6,35 ± 0,03  | 6,22 ± 0,01  |
|                                   | <b>Blanco</b>     | 6,22         | 5,93         | 6,51         |
| <b>Conductividad<br/>(µs/ cm)</b> | <b>Aspa</b>       | 4,84 ± 0,07  | 3,86 ± 0,09  | 3,04 ± 0,12  |
|                                   | <b>Ventanilla</b> | 21,73 ± 0,07 | 15,33 ± 0,11 | 3,80 ± 0,005 |
|                                   | <b>Blanco</b>     | 3,34         | 2,38         | 2,29         |

#### 4.2. Contaminación microbiológica en el equipo

Las placas Petrifilm® sembradas con las muestras obtenidas con el método del hisopado, revelaron que todos los parámetros cumplen con los límites de aceptación. La tabla N° 17 detalla los resultados de los ensayos microbiológicos realizados.

Tabla N° 17: Análisis microbiológicos tras limpieza del reactor por lote producido.

| Pieza del equipo             | Recuento total de aerobios Mesófilos (ufc) |                      |                    |                      |                    |                      |
|------------------------------|--|----------------------|--------------------|----------------------|--------------------|----------------------|
|                              | Lote A                                     |                      | Lote B             |                      | Lote C             |                      |
|                              | Sanitización                               |                      |                    |                      |                    |                      |
|                              | antes                                      | después              | antes              | después              | antes              | después              |
| Pared interna                | 1  | 0                    | 3                  | 1                    | 1                  | 0                    |
| Aspa de agitación            | 1  | 0                    | 2                  | 0                    | 0                  | 0                    |
| Ventanilla de carga superior | 0  | 0                    | 1                  | 0                    | 1                  | 0                    |
| Manguera bomba de diafragma  | 1  | 0                    | 27                 | 20                   | 4                  | 2                    |
| Cono de aspiración           | 7  | 4                    | 8                  | 5                    | 2                  | 0                    |
| Pieza del equipo             | Hongos y Levaduras (ufc)                   |                      |                    |                      |                    |                      |
|                              | Lote A                                     |                      | Lote B             |                      | Lote C             |                      |
|                              | Antes de sanitizar                         | Después de sanitizar | Antes de sanitizar | Después de sanitizar | Antes de sanitizar | Después de sanitizar |
| Pared interna                | 2  | 0                    | 1                  | 0                    | 0                  | 0                    |
| Aspa de agitación            | 1  | 0                    | 1                  | 0                    | 0                  | 0                    |
| Ventanilla de carga superior | 2  | 0                    | 0                  | 0                    | 0                  | 0                    |
| Manguera bomba de diafragma  | 0  | 0                    | 3                  | 0                    | 2                  | 0                    |
| Cono de aspiración           | 2  | 0                    | 3                  | 0                    | 0                  | 0                    |
| Pieza del equipo             | Staphylococcus Aureus y Escherichia Coli   |                      |                    |                      |                    |                      |
|                              | Lote A                                     |                      | Lote B             |                      | Lote C             |                      |
|                              | Antes de sanitizar                         | Después de sanitizar | Antes de sanitizar | Después de sanitizar | Antes de sanitizar | Después de sanitizar |
| Pared interna                | (-)  | (-)                  | (-)                | (-)                  | (-)                | (-)                  |
| Aspa de agitación            | (-)  | (-)                  | (-)                | (-)                  | (-)                | (-)                  |
| Ventanilla de carga superior | (-)  | (-)                  | (-)                | (-)                  | (-)                | (-)                  |
| Manguera bomba de diafragma  | (-)  | (-)                  | (-)                | (-)                  | (-)                | (-)                  |
| Cono de aspiración           | (-)  | (-)                  | (-)                | (-)                  | (-)                | (-)                  |

#### 4.3. Contaminación microbiológica en guantes de látex operario.

Se descartó la presencia de contaminación microbiológica aportada por el operario que realizó cada limpieza, ya que los resultados obtenidos en este ensayo (ver tabla N° 18) se encuentran dentro de los rangos microbiológicos permitidos.

**Tabla N° 18: Resultados pruebas microbiológicas en control de manos.**

| Microrganismo                                     | Lote A | Lote B | Lote C |
|---|--------|--------|--------|
| <b>Recuento Total de Aerobios Mesófilos (ufc)</b> | 18     | 4      | 0      |
| <b>Salmonella</b>                                 | ( - )  | ( - )  | ( - )  |
| <b>Escherichia coli</b>                           | ( - )  | ( - )  | ( - )  |

#### 4.4. Análisis validación de sanitización.

El proceso de limpieza se llevó a cabo en diferentes etapas las que fueron útiles para verificar la efectividad del detergente utilizado, demostrándose que se ha reducido al mínimo posible los restos de producto. Con las mediciones de pH y conductividad realizadas al agua del último enjuague se demostró que los detergentes no solo deben ser efectivos frente al principio activo sino que además deben ser de fácil remoción en la superficie del equipo.

El análisis microbiológico, realizado a diferentes piezas del equipo demostró la efectividad del sanitizante para lograr la reducción al límite permitido o eliminación total de la carga microbiana; al igual que el análisis realizado a las manos de los operarios que llevaron a cabo las respectivas limpiezas y sanitización.

#### 5. Validación de procesos.

Se calculó la capacidad del proceso de mezclado, con los datos obtenidos en el PQ (ver tablas N° 19, 22 y 24). Además, se realizó el análisis de la varianza (ANOVA) para cada aspecto crítico de este proceso, determinación de senósidos (ver tabla N° 20), pH (ver tabla N° 23) e índice de refracción (ver tabla N° 25) y además se incluyó el método de comparación de Tukey (ver tabla N° 21).

Tabla N° 19: Capacidad proceso de mezclado: Valoración de senósidos

|   | Lote A         | Lote B         | Lote C         |
|---|----------------|----------------|----------------|
| <p><b>Capacidad De Proceso</b></p> <p> </p> <p> <b>LEI = 0,153 % senósidos B</b><br/> <b>LES = 0,187 % senósidos B</b> </p> |                |                |                |
| <b>Media</b>  | 0,1803         | 0,1918         | 0,1515         |
| <b>Desviación estándar (dentro/ general)</b>  | 0,0035/ 0,0029 | 0,0094/ 0,0068 | 0,0163/ 0,0160 |
| <b>Cp</b>   | 1,62           | 0,6            | 0,35           |
| <b>CpK</b>  | 0,64           | -0,17          | -0,03          |

Se considera un proceso potencialmente capaz cuando  $C_p > 1,33$  para una desviación de  $4\sigma$  y que está centrado si  $C_p = C_{pk}$ . En este caso el proceso presenta una capacidad para el lote A  $> 1,33$  (ver tabla N°19) sin embargo  $C_{pk} < C_p$ , por lo tanto si bien el proceso es capaz, éste no se encuentra centrado como se puede apreciar en el gráfico. Sin embargo, los lotes B y C tienen un  $C_p < 0,67$  y un  $C_{pk} < C_p$ , ésto nos indica que el proceso no es adecuado y además no está centrado, ya que sus valores están fuera de los rangos establecidos. Conjuntamente, en el caso del lote A y B las curvas están desplazadas hacia el límite de especificación superior, en cambio en el lote C se desplaza hacia el límite inferior (Chopra, 2012).

Luego se realizó ANOVA para verificar si había diferencias estadísticamente significativas en la cantidad de principio activo entre los lotes.

**Tabla N° 20: ANOVA para valoración de principio activo de los lotes**

|               | GL | SC      | CM       | F        | P        | F <sub>T</sub> |
|---------------|----|---------|----------|----------|----------|----------------|
| <b>Fuente</b> | 2  | 0,00518 | 0,00259  | 25,04135 | 1,66E-05 | 3,68           |
| <b>Error</b>  | 15 | 0,00155 | 1,03E-04 |          |          |                |
| <b>Total</b>  | 17 | 0,00673 |          |          |          |                |

\* **GL**= Grados de libertad    **SC**= suma de cuadrados    **CM**= Cuadrados medios

**F**= Factor eliminación de sesgo    **P**= Probabilidad    **F<sub>T</sub>**= F tabulado

Los resultados de este análisis demuestran que si existen diferencias significativas entre las medias poblacionales con un  $p < 0,05$  ya que el valor de F calculado  $> F_T$  (Casas, 2008).

Para establecer que lote era diferente se aplicó el método de comparación de Tukey, que permite identificar el o los lotes significativamente diferentes. En la tabla a continuación se muestran los resultados de esta prueba

**Tabla N° 21: Test de Tukey para valoración de principio activo**

|               | n | Media   | Agrupación |
|---------------|---|---------|------------|
| <b>Lote B</b> | 6 | 0,19183 | 1          |
| <b>Lote A</b> | 6 | 0,18033 | 1          |
| <b>Lote C</b> | 6 | 0,15150 | 2          |

En éste caso, el test de Tukey revela que el lote A y B al compartir el mismo número de agrupación 1, son iguales entre sí pero diferentes al lote C (Casas, 2008).

Por lo tanto, la cantidad de senósidos presentes en el lote C fue significativamente menor que la encontrada en los lotes A y B a un  $p < 0,05$ .

Tabla N° 22: Capacidad proceso de mezclado: Medición de pH

|  | Lote A         | Lote B         | Lote C         |
|--|----------------|----------------|----------------|
| <p><b>Capacidad De Proceso</b></p> <p>— Dentro de<br/>- - General</p> <p>LEI = 3,7 pH<br/>LES = 4,7 pH</p> |                |                |                |
| <b>Media</b>   | 3,93           | 3,84           | 3,88           |
| <b>Desviación estándar (dentro/ general)</b>   | 0,0534/ 0,1259 | 0,0847/ 0,0840 | 0,1497/ 0,1070 |
| <b>Cp</b>  | 3,12           | 1,97           | 1,11           |
| <b>CpK</b>   | 1,41           | 0,56           | 0,39           |

El análisis de los resultados para la capacidad del mezclado para alcanzar la especificación de pH (ver tabla N° 22) revelan que tanto el lote A como el lote B presentan un  $C_p > 1,33$  por lo tanto, en estos casos estamos en presencia de un proceso capaz. En cambio, el  $C_p$  del lote C tuvo un valor entre 1,00 y 1,33 que significa que si bien el proceso es capaz, requiere de un control estricto. A pesar de que este proceso se califica como adecuado, no está centrado, porque los 3 lotes presentan valores de  $C_{pk} < C_p$ , y la media se encuentra desplazada hacia el límite inferior (Chopra. 2012).

Luego se realizó un ANOVA para verificar si había diferencias significativas en el pH de los tres lotes estudiados.

**Tabla N° 23: ANOVA para determinación de pH**

|               | GL | SC      | CM       | F       | p        | F <sub>T</sub> |
|---------------|----|---------|----------|---------|----------|----------------|
| <b>Fuente</b> | 2  | 0,02023 | 0,01012  | 0,88218 | 4,34E-01 | 3,68           |
| <b>Error</b>  | 15 | 0,17202 | 1,15E-02 |         |          |                |
| <b>Total</b>  | 17 | 0,19225 |          |         |          |                |

\***GL**= Grados de libertad    **SC**= suma de cuadrados    **CM**= Cuadrados medios

**F**= Factor eliminación de sesgo    **P**= Probabilidad    **F<sub>T</sub>**= F tabulado

Los resultados de este análisis demuestran que no existen diferencias significativas entre las medias poblacionales a un  $p > 0,05$  debido a que  $F_{calculado} < F_T$  (Casas, 2008).

Tabla N° 24: Capacidad proceso de mezclado: Sólidos solubles

|   | Lote A         | Lote B         | Lote C         |
|---|----------------|----------------|----------------|
| <p><b>Capacidad</b></p> <p>De</p> <p><b>Proceso</b></p> <p>— Dentro de</p> <p>- - General</p> <p>LEI= 67° Brix</p> <p>LES= 69° Brix</p> |                |                |                |
| <b>Media</b>  | 67,5           | 67,3           | 67,7           |
| <b>Desviación estándar (dentro/ general)</b>  | 0,7674/ 0,5477 | 0,6266/ 0,5164 | 0,6266/ 0,5163 |
| <b>Cp</b>   | 0,43           | 0,53           | 0,53           |
| <b>CpK</b>  | 0,22           | 0,18           | 0,35           |

La capacidad del proceso asociado a la determinación de cantidad de sólidos solubles (ver tabla N° 24) en los tres lotes de producción presentan un  $C_p < 0,67$ , indicando que el proceso no es capaz, a pesar de que todos los resultados se encuentran dentro de los límites de especificación establecidos para este producto. Conjuntamente, todos los lotes tienen  $C_{pk} < C_p$ , es decir, el proceso no se encuentra centrado, y en este caso se encuentra desplazado hacia la izquierda (Chopra, 2012).

Posteriormente se desarrolló un ANOVA para verificar si había diferencias significativas en la cantidad de sólidos solubles entre los lotes.

**Tabla N° 25: ANOVA para determinación de sólidos solubles**

|               | GL | SC      | CM       | F   | p        | F <sub>T</sub> |
|---------------|----|---------|----------|-----|----------|----------------|
| <b>Fuente</b> | 2  | 0,33333 | 0,16667  | 0,6 | 5,61E-01 | 3,68           |
| <b>Error</b>  | 15 | 4,16667 | 2,78E-01 |     |          |                |
| <b>Total</b>  | 17 | 4,5     |          |     |          |                |

\* **GL**= Grados de libertad    **SC**= suma de cuadrados    **CM**= Cuadrados medios

**F**= Factor eliminación de sesgo    **P**= Probabilidad    **F<sub>T</sub>**= F tabulado

Los resultados de este análisis (ver tabla N° 25) revelan que no existen diferencias significativas entre los resultados de los lotes a un  $p > 0,05$  y el valor de  $F < F_T$  (Casas, 2008).

### 5.1. Análisis de validación de proceso de mezclado

Una vez analizados los diferentes resultados, se determinó que el proceso de mezclado no puede ser validado.

Al comienzo de este trabajo, el producto seleccionado no cumplía con los parámetros de valoración de principio activo, ni con los límites establecidos para el índice de refracción luego de las 3 horas de mezclado. Por esto, se realizó un cambio en la cantidad de algunos excipientes del producto y el orden en el que estos eran agregados al reactor. Con esta optimización del proceso se pretendía alcanzar los resultados esperados, y se desarrolló el estudio de validación bajo estas modificaciones. El primer lote cumplió exitosamente con todos

los parámetros medidos, sin embargo el segundo y tercer lote no se comportaron de la misma manera, lo que lleva a decir que el proceso bajo estas condiciones no puede ser validado.

Cabe destacar que el segundo y tercer lote finalmente cumplieron con los parámetros establecidos, ya que en condiciones normales de trabajo se continúa con el proceso de mezclado hasta que se alcanzan todos los valores deseados. No se considero esto para el estudio de validación porque los tiempos se encontraron fuera del plan de muestreo establecido.

La capacidad del proceso en cuanto a la determinación de sólidos solubles, a pesar de no tener valores fuera del rango establecido, da como resultado un proceso no adecuado, esta diferencia se podría solucionar ampliando en rango de aceptación desde 65 a 70° Brix, rango que no representaría una disminución en la calidad del producto, ya que 65° Brix es suficiente para asegurar su estabilidad microbiológica (University of Nebraska–Lincoln, 2006) y representaría un cambio en la capacidad del proceso a un valor de  $1,00 < C_p < 1,33$ , lo que significa proceso adecuado bajo control estricto (Chopra, 2012).

En cuanto a cómo mejorar la uniformidad de dosis se recomienda evaluar la dispersión del principio activo, modificando el tamaño de gránulo en el que este es utilizado, para lograr así una mejor distribución en la jalea.

## CONCLUSIONES

La limpieza y sanitización del equipo demostró ser eficiente, tanto en la eliminación de detergente y de microorganismos, por lo tanto se encuentra validada.

La etapa de mezclado requiere ajustes asociados a la incorporación del principio activo, para así generar un proceso consistente y reproducible.

Una vez realizados estos ajustes, será necesario realizar pruebas con el fin de validar este proceso.

**BIBLIOGRAFÍA**

Casas G, Veitía N. 2008 Aplicación de métodos de comparaciones múltiples en Biotecnología Vegetal. *Biotecnología Vegetal* Vol. 8, No. 2: 67 – 71

Chopra V, Bairagi M, Trivedi P. 2012. A Case Study: Application of Statistical Process Control Tool for Determining Process Capability and Sigma Level. *PDA J Pharm Sci and Tech.* 66 98-115

Farmacopea Britanica, 17th ed., Stationery Office, Department of Health, London, UK, 2013 pp. 1271–1274, 2086–2088.

Farmacopea de los Estados Unidos de América USP 36. 2013, United Book Press. The United States Pharmacopeia Convention, Inc. pp 5136- 5139

Farmacopea Europea, 6th ed., European Department for the Quality of Medicines, Council of Europe, Strasbourg, 2008, pp. 2868-2872

Farmacopea Japonesa, 15h ed., The Society of Japanese Pharmacopeia, Tokyo, Japan, 2006, pp. 1361-1363.

FDA, 2013. Evaluation and Definition of Potentially Hazardous Foods - Chapter 3. Factors that Influence Microbial Growth.

<http://www.fda.gov/Food/FoodScienceResearch/SafePracticesforFoodProcesses/ucm094145.htm>

m (Página visitada el 16 de septiembre, 2013)

FDA 2011. Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices.

FDA, 2005. Guide to inspections Validation of Cleaning Processes. Food And Drug Administration.

<http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/InspectionGuides/ucm074922.htm>

(Página visitada el 5 de diciembre, 2012)

FUNDIBEQ, 2008. Analisis modal de fallas y efectos (A.M.F.E.)

<http://www.fundibeq.org/opencms/export/sites/default/PWF/downloads/gallery/methodology/tools/amfe.pdf>

(Página visitada el 16 de septiembre, 2013)

García E. Optimización, validación y modelización de un proceso de fabricación de comprimidos. Desarrollo de una aplicación interactiva multimedia. Tesis Doctoral. Universidad de Barcelona, Barcelona, 2001.

González, R. Revalidación de los procesos de fabricación de comprimidos en un laboratorio farmacéutico. Internado para optar al título de Químico Farmacéutico, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, 2012.

Hernández, C. Calificación y Validación de equipos empleados en la fabricación de productos beta-lactámicos. Tesis para optar al título de Químico Farmacéutico y al grado académico de Licenciada en Química y Farmacia, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, 2005.

ICH Steering Committee (ed). 2000. Good manufacturing practice guide for active pharmaceutical ingredients Q7A. p 26

ICH Q9 Quality Risk Management. European Medicines Agency. 2011.

ISP, 2010. Norma técnica buenas prácticas de manufactura (BMP) para la industria de productos farmacéuticos. Santiago. p 9-67

López A, Colomé H. 2005. Validación de un método de muestreo y análisis para la cuantificación del haloperidol en residuos de limpieza de los equipos de producción de la industria farmacéutica Revista CENIC. Ciencias Químicas, vol. 36, pp. 15-20.

Mel M, Arifin MA, Kamarudin MH, Karim MI, Yusof F.2011. Simple process capability analysis and quality validation of monoclonal antibody production in benchtop bioreactor . J. Biotechnol. 10(81), pp. 18824-18828.

MINSAL 2010. Guía de inspección de buenas prácticas de manufactura (GMP) para la industria de productos farmacéuticos. Capítulo N° 1: Validación.

OMS.1998. Guía de la OMS sobre requisitos de las prácticas adecuadas de fabricación. Segunda parte: Validación. Ginebra. 6-8 pp.

Patera J, Stipkova G, Zamostny P.2013. Effect of dirty-hold time on cleaning process of pharmaceutical equipment. PHARM DEV TECHNOL 18(1): 274–279.

PIC/S Secretariat (ed). 2007. Validation master plan installation and operational qualification non-sterile process validation cleaning validation. p 8-9.

Rojas, C. Revalidación de los procesos de limpieza y sanitización de los equipos de la sección sólidos de un laboratorio farmacéutico. Internado para optar al título de Químico Farmacéutico, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, 2012.

Sanz, E. 2005. Validación de limpieza en la industria farmacéutica. Farmaespaña industrial. p 69-71

Sharma CH, Rana AC, Bala R. 2013. Process Validation as an industrial practice. IRJP 4(2): 2230-8407.

Shinitaki, H. 2012. Validation study and routine control monitoring of moist heat sterilization procedures. Biocontrol Science, Vol 17. 2, 57-67.

Sun S-W, Su H-T. 2002. Validated HPLC method for determination of sennosides A and B in senna tablets. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 29: 881–894

Tazón, F. 2009. Nueva estrategia FDA para la validación de procesos. *Farmaespaña industrial*. p 30-35.

Thaduvai R, Bodavula R, Jeybaskaran M. 2012. Process Validation of Pantoprazole 40mg Tablets. *The Pharma Innovation*. Vol. 1 No. 5: 2277-7695

University of Nebraska–Lincoln, 2006. Fruit Jellies Food Processing for Entrepreneurs Series  
<http://www.ianrpubs.unl.edu/epublic/pages/publicationD.jsp?publicationId=418#top>  
(Pagina visitada el 10 de Enero, 2012)

# ANEXO

### ANEXO 1: Análisis de modo de fallas y efectos A.M.F.E. peor caso

| ANÁLISIS DE MODO DE FALLAS Y EFECTOS (AMFE) |                    |  |                                 |   |   |                                    |   |                         |   | Laboratorios Garden House |     |   |  |
|---|--------------------|--|---------------------------------|---|---|------------------------------------|---|-------------------------|---|---------------------------|-----|---|--|
| Sección: Semisólidos                        |                    |  |                                 |   | Versión:  |                                    |   |                         |   | Vigencia                  |     |   |  |
| Producto                                    | Etapas del Proceso | Operaciones                                  | Modo de Fallas (Peligro)        | Tipo de peligro<br>F: Físico<br>Q: Químico<br>M: Microbiológico | Efectos   | Gravedad                           | Causa potencial   | Ocurrencia              | Medidas de control del proceso                                | Detección                 | NPR | Acciones propuestas   |  |
| Laxante semisólido en base a senósidos      | Verificación de MP | Verificación documental, pesos y análisis MP | MP no corresponde               | Q   | Producto adulterado   | 9                                  | Error dispensación                                      | 1                       | Valoración p.a.   | 2                         | 18  | MP rechazada, informe al proveedor                                  |  |
|   |                    |  | Cantidad no corresponde         | Q   | Producto adulterado   | 9                                  | Error dispensación                                      | 1                       | Valoración p.a.   | 2                         | 18  | Chequeo calibración de balanza                                      |  |
|   |                    |  | Contaminación MP                | M   | Producto terminado contaminado                              | 9                                  | Condiciones ambientales inadecuadas                     | 1                       | Control de aire y limpieza en sala de trabajo                 | 2                         | 18  | Verificación de limpieza, se trabaja con línea de un solo producto. |  |
|   |                    |  |                                 |   | Manipulación del operario incorrecta                        | Capacitación y evaluación continua |   |                         |   |                           |     |   |  |
|   | Mezclado           | Excipientes                                  | Mezcla no homogénea ni uniforme | F - Q   | pH y sólidos solubles fuera de especificación               | 9                                  | Tiempo, velocidad o temperatura de mezclado inadecuados | 3                       | Tiempo, velocidad y temperatura del mezclador preestablecidos | 2                         | 54  | Control de parámetros en proceso                                    |  |
|   |                    | Excipientes + p.a.                           | Mezcla no homogénea ni uniforme | F - Q   | Valoración y cuantificación de p.a. fuera de especificación | 9                                  | Tiempo, velocidad o temperatura de mezclado inadecuados | 3                       | Tiempo, velocidad y temperatura del mezclador preestablecidos | 2                         | 54  |   |  |
| Realizado por:<br>Fecha:                    |                    |  |                                 | Revisado por:<br>Fecha:   |   |                                    |   | Aprobado por:<br>Fecha: |   |                           |     |   |  |

### Índice de Gravedad

| Criterio   | Clasificación |
|--|---------------|
| Irrazonable esperar que el fallo produjese un efecto perceptible en el rendimiento del producto o servicio. Probablemente, el cliente no podrá detectar el fallo   | 1             |
| Baja gravedad debido a la escasa importancia de las consecuencias del fallo que causarían un ligero descontento  | 2<br>3        |
| Moderada gravedad del fallo que causaría al cliente cierto descontento. Puede ocasionar retrabajos   | 4<br>5<br>6   |
| Alta clasificación de gravedad debido a la naturaleza del fallo que causa en el cliente un alto grado de insatisfacción sin llegar a incumplir la normativa sobre seguridad o quebrando leyes. Requiere retrabajos mayores | 7<br>8        |
| Muy alta clasificación de gravedad que origina total insatisfacción del cliente, o puede llegar a suponer un riesgo para la seguridad o incumplimiento de la normativa   | 9<br>10       |

### Índice de ocurrencia

| Criterio  | Clasificación |
|---|---------------|
| Remota probabilidad de ocurrencia.<br>Sería irrazonable esperar que se produjera el fallo   | 1             |
| Baja probabilidad de ocurrencia.<br>Ocasionalmente podría producirse un número relativo bajo de fallos  | 2<br>3        |
| Moderada posibilidad de ocurrencia.<br>Asociado a situaciones similares que hayan tenido fallos esporádicos, pero no en grandes proporciones. | 4<br>5<br>6   |
| Alta probabilidad de ocurrencia.<br>Los fallos se presentan con frecuencia  | 7<br>8        |
| Muy alta probabilidad de ocurrencia.<br>Se producirá el fallo casi con total seguridad.   | 9<br>10       |

### Índice de detección

| Criterio  | Clasificación |
|---|---------------|
| Remota posibilidad de que el defecto llegue al cliente. Casi completa fiabilidad de los controles   | 1             |
| Baja probabilidad de que el defecto llegue al cliente, ya que de producirse sería detectado por los controles o en las fases posteriores al proceso             | 2<br>3        |
| Moderada probabilidad de que el producto o servicio defectuoso llegue al cliente  | 4<br>5<br>6   |
| Alta probabilidad de que el producto o servicio defectuoso llegue al cliente debido a la baja fiabilidad de los controles existentes                            | 7<br>8        |
| Muy alta probabilidad de que el producto o servicio defectuoso llegue al cliente. Este está latente y no se manifestaría en la fase de fabricación del producto | 9<br>10       |