



FACULTAD DE FARMACIA

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

CAMILO ANDREÉ ROJAS DÍAZ

Directores de Internado: Q. F. Patricia Carreño G.

Q. F. Héctor Rojas C.

2012

Dedicado a mí familia

AGRADECIMIENTOS.

A mi madre, por su apoyo y cariño durante todos estos años. Gracias por todo, este logro también es tuyo.

A mi padre, mi abuela, mi hermano, mis tíos y tías, gracias por estar allí siempre. Sin ustedes, todo hubiera sido más difícil.

A Nicole, por su amor, apoyo y paciencia. Ánimo nico, falta poco.

A Patricia Arroyo y Don Héctor Rojas, por el apoyo brindado y la oportunidad de desarrollar este trabajo en Knop Laboratorios.

A la Dr. Q.F Patricia Carreño, por su tiempo y dedicación durante todo este tiempo, y preocuparse siempre del desarrollo personal y profesional de sus alumnos.

Al personal del Departamento de Producción y de Control de Calidad de Knop Laboratorios, por sus enseñanzas y atención durante mi práctica e internado.

A mis amigos y futuros colegas, Andrés, Marce, Feña, Nicole, Ñung, Patiño, Roberto, Pauli, Carla, Dennys, Vale y Majo por estar conmigo en diferentes etapas de mi formación.

A todo aquél que de alguna u otra forma me ayudó durante este pequeño gran paso.

ÍNDICE

CONTENIDO	PÁGINA
INTRODUCCIÓN	1
MATERIALES Y MÉTODOS	8
1. Diagnóstico de Situación	8
2. Parámetros a Evaluar	8
3. Factores Críticos.....	9
3.1. Productos	9
3.2. Equipos	9
3.3. P.O.Es de Limpieza y Sanitización.....	9
3.4. Personal	9
3.5. Ambiente	9
3.6. Agentes y Materiales de Limpieza.....	10
4. Criterios de selección	10
5. Métodos de Muestreo	11
5.1. Hisopado directo de superficie	11
5.2. Técnica de enjuague	12
6. Plan de Muestreo.....	12
7. Límites de Aceptación.	13
7.1. Límite en el producto subsecuente (L ₁).....	15

7.2. Límite por área superficial (L ₂)	16
7.3. Límite en la muestra analizada (L ₃).....	17
7.4. Límites microbiológicos	17
8. Caracterización de los lotes.....	18
9. Metodología Analítica.	18
10. Análisis Microbiológico	19
RESULTADOS y DISCUSIÓN	21
1. Diagnóstico de Situación.....	21
2. Selección del producto.....	22
3. Límites de aceptación.	23
4. Características físicas de los lotes.	24
4.1. Análisis granulométrico.	24
4.2. Análisis de control de calidad.	26
5. Resultados Visuales, Químicos y Microbiológicos del lote de Ensayo.....	26
6. Mejoras implementadas.	29
7. Inspección visual y resultados de los análisis químicos y microbiológicos. .	30
7.1. Mezclador Artofex.	30
7.2. Mezclador Mixer.	31
7.3. Encapsuladora SeJong.	32
8. Tiempos de Limpieza y Sanitización	34

9. Documentación generada	35
CONCLUSIONES	36
BIBLIOGRAFÍA	37
ANEXOS.....	41

RESUMEN

Las Buenas Prácticas de Manufactura establecen que la industria farmacéutica debe tener sus procesos validados para así garantizar que alcancen resultados uniformes y reproducibles de acuerdo a requisitos establecidos. Consecuentemente, la revalidación permite que no existan fluctuaciones en la calidad del producto, incluso si existen cambios en los procesos. El objetivo de este estudio fue revalidar los procesos de limpieza y sanitización de los equipos de la sección sólidos de Knop Laboratorios.

Inicialmente se realizó un diagnóstico de situación, se seleccionó el producto “peor caso” a través de un análisis basado en características descritas por agencias internacionales, fueron establecidos los criterios de aceptación, a continuación se implementaron mejoras y se calificó al personal. Posteriormente, después de llevar a cabo el proceso de limpieza y sanitización de los equipos se tomaron muestras desde áreas críticas para determinar los residuos químicos y microbiológicos.

Los resultados obtenidos en los mezcladores Artofex y Mixer demostraron ser consistentes y reproducibles y cumplen con los requisitos de validación, esto hizo posible que Knop Laboratorios contará con procesos operativos estándar de limpieza y sanitización revalidados para estos equipos. Sin embargo, en el caso de la encapsuladora SeJong se deberán realizar nuevos muestreos para completar el estudio.

ABSTRACT

Good Manufacturing Practices establish that the pharmaceutical industry must have their processes validated, to guarantee that these processes achieve uniform and reproducible results, in agreement to established requirements. Consequently, revalidation allows that there are no fluctuations in the quality of a product, even if there are changes in such processes. The objective of this study was to revalidate the equipment cleaning and sanitizing processes at solid section of Knop Laboratories.

Initially, a diagnosis of the situation was performed, the “worst case” product was selected through an analysis based on characteristics described by international agencies, it was established the acceptance criteria, were implemented improvements and personal qualifications. Subsequently, samples were taken in equipment critical areas to determine the chemical and microbiological wastes after the cleaning and sanitizing process.

The obtained results from mixers samples proved to be consistent and reproducible and fulfill with the validation requirements; this made possible that Knop Laboratories revalidated standard operative procedure of cleaning and sanitization for these equipments. However, it should be perform a new sampling in the filling capsule machine in order to complete the study.

INTRODUCCIÓN

La industria farmacéutica tiene como objetivo elaborar productos que sean seguros, eficaces y de calidad para la población. Es por esto que diversas instituciones internacionales y nacionales han recomendado y exigido la implementación de sistemas de calidad. En Chile, para la producción de medicamentos se deben seguir las normas de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) o Good Manufacturing Practices (GMP) (MINSAL, 2011). Éstas son un conjunto de normas mínimas establecidas para todos los procedimientos destinados a garantizar la calidad uniforme y satisfactoria de los productos dentro de los límites aceptados y vigentes (MINSAL, 1995).

Las GMP abarcan todos los aspectos involucrados directa o indirectamente en la fabricación de un medicamento como producción, control de calidad, almacenamiento, transporte, personal, equipos, documentación y registros de cada proceso (Graham, 2004).

Para asegurar que los productos farmacéuticos se fabrican en forma adecuada y cumplen los parámetros de calidad establecidos, las GMP indican que los procesos involucrados deben estar validados

Validación

El nuevo reglamento DS 03/10, Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano que entrará en vigencia a fines de diciembre de este año define la validación como una “acción documentada, efectuada en concordancia con los principios de las BPM y de laboratorio, que demuestran que los procedimientos, procesos, actividades o sistemas empleados

en la producción y en el control de calidad, son conducentes a los resultados dispuestos, dentro de los límites establecidos” (MINSAL, 2011).

Existen clásicamente tres tipos de validación: retrospectiva, concurrente y prospectiva, además ha surgido en los últimos años un nuevo tipo llamada validación esbelta o “lean validation”.

- a) Validación retrospectiva: se basa en el análisis estadístico de registros de elaboración de productos que no hayan sido validados.
- b) 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.
- c) Validación prospectiva: se realiza un análisis de riesgo del proceso de producción y se basa en un protocolo originado con anticipación. Se aplica a productos nuevos y su objetivo es demostrar que el proceso trabajará con los estándares establecidos (Nash y Wachter, 2003).
- d) La validación esbelta: se basa en los resultados que considera en su estudio la identificación de atributos de calidad, lo que permite poner énfasis en los factores que realmente afectan la calidad de un producto (Godínez, 2008).

Un proceso validado no es estático, y es inherente a factores de cambio como instalaciones, servicios, mano de obra, materiales, equipos y métodos. Para ello, estos procesos validados deben experimentar revalidaciones periódicas, y así asegurar que siguen siendo capaces de alcanzar los resultados previstos (PIC/S, 2009).

La revalidación se define como una repetición de la validación de un proceso aprobado (o una parte de éste) para asegurar cumplimiento continuo con los requisitos establecidos (ISP, 2010a). Por lo tanto, se pueden distinguir dos grandes categorías:

- a) Revalidación en caso de cambios: esta revalidación que ocurre después de cualquier modificación que tenga influencia en la calidad del producto, es obligatoria después de cualquier cambio que afecte las características establecidas del producto. Estos cambios pueden incluir las materias primas, los materiales de envase, los procesos de producción, el equipamiento, los controles de proceso, las áreas de producción o los sistemas de apoyo, como agua y aire. Este tipo de revalidación, puede requerir que se practiquen los mismos ensayos y actividades que se realizaron durante la validación original.

- b) Revalidación periódica: esta revalidación se realiza a intervalos constantes y se puede producir en los procesos aún en los casos en que operadores experimentados trabajen correctamente de acuerdo a los métodos establecidos, o bien el equipamiento produzca modificaciones graduales durante su uso. Consecuentemente, es necesario realizar la revalidación sobre una base planificada, incluso si no se han introducido cambios intencionales (Lodi, 2007).

Lo anterior está incluido en la verificación continua de la validación y es de suma importancia para mantener el proceso dentro de determinados límites, es decir, conservar las características de calidad de los productos que se fabrican en la empresa (González, 2005).

Para realizar un estudio de validación se debe seguir el Plan Maestro de Validación (PMV) de la empresa. Este documento precisa y coordina todas las actividades de validación, especificando las responsabilidades y procedimientos a seguir lo que facilita la planificación de actividades que se llevarán a cabo (Imtiaz, 2002).

Luego, para desarrollar el estudio propiamente tal se necesita una planificación escrita que establezca la forma en que la validación será conducida, identificando las pruebas, los criterios de aceptación, el diseño experimental y los responsables del proceso, por lo que nace el concepto de protocolo de validación. Luego de realizada la parte experimental se elabora un informe de validación que reúne los registros, resultados, evaluación y posibles propuestas de mejora del programa de validación ya finalizado (ISP, 2010b).

Validación de Limpieza y Sanitización

Los objetivos de las BPM incluyen la prevención de posible contaminación cruzada (ISP, 2010a). Este tipo de contaminación se define como “contaminación de una materia prima, producto intermediario o producto final con otro producto o material durante la producción” (WHO, 2007). En la mayoría de las industrias, la cadena de equipos de producción de fabricación se repite para diferentes productos. Por lo tanto, tener validados los procesos de limpieza y sanitización es sumamente importante no solo para cumplir con la regulación vigente, sino también para certificar la seguridad, eficacia y calidad de los medicamentos. Así mismo, se logra con ello aumentar la vida útil de los equipos y mejorar las utilidades de la empresa al disminuir el riesgo de productos rechazados por contaminación.

Consiguientemente, la validación de los procesos de limpieza y sanitización se define como “proceso por el cual se proporcionan pruebas documentadas de que los métodos de limpieza empleados en una instalación controlan de forma consistente que potenciales contaminadores como principio activo, excipientes, productos de limpieza, agentes microbiológicos o elementos extraños se encuentren por debajo de los niveles predeterminados” (APIC, 1999).

Para poder validar los procesos de limpieza y sanitización es ampliamente utilizado el criterio del “peor caso” que consiste en dilucidar condiciones que

ofrezcan un desafío para el proceso, como por ejemplo productos con estrecho margen terapéutico, dificultad de limpiar de los equipos, materias primas con baja solubilidad en el solvente utilizado o con elevada potencia biológica (APIC, 1999 y 2000).

Se definen dos tipos de procesos de limpieza y sanitización, el primero es el por cambio de producto que se realiza exhaustivamente al momento de fabricar un producto distinto al ya elaborado y el segundo la limpieza por cambio de serie que se efectúa entre dos partidas de un mismo producto para conservar la integridad del lote. En esta última se emplea el criterio de “visualmente limpio” para aprobar el proceso de limpieza y de acuerdo a la reglamentación de la FDA no es necesario validarlo (FDA, 2005).

El proceso de validación considera varios puntos críticos y prerequisites tales como producto representativo, equipos involucrados, proceso operativo estándar (POE) que describa el sistema de limpieza y sanitización para cada equipo, personal calificado y agentes de limpieza a utilizar. Además, los equipos involucrados deben estar calificados y los sistemas de obtención de agua purificada y de obtención de aire deben estar validados (Agalloco, 1992). Otra exigencia importante que se debe cumplir es que el método analítico utilizado debe estar previamente validado, de esta manera se garantiza que los resultados que se obtienen son confiables (Carvajal, 2004).

Los detergentes, agentes de limpieza que se ocupan en el proceso, son identificados por la OMS como posibles contaminantes. Esta clasificación incluye a los productos de degradación propios del detergente, como también a los derivados del principio activo, cuya formación sea causada por reacción de éste con el detergente. Por lo tanto, en la revalidación de sistemas de limpieza de equipos que utilicen este tipo de productos, se debe considerar la determinación de todos estos derivados. Sin embargo, es un factor importante que el sistema de limpieza de equipos de la sección sólidos no utilice detergentes, ya que esto

contribuye a la prevención de una posible contaminación de los productos. (Carvajal, 2004; LeBlanc, comunicación personal).

La técnica de muestreo se refiere al método de recoger los residuos de una superficie determinada para que puedan ser medidos. El objetivo es tomar muestras representativas del sistema en su conjunto y puedan ser cuantificadas mediante métodos analíticos (LeBlanc, 2000). Para el muestreo de las superficies de los equipos existen varias técnicas, destacándose especialmente dos:

- a) Hisopado directo de superficies que permite la remoción de material adherido. Considera factores como material del hisopo, solvente de remoción de la muestra, área superficial, localización y técnica de muestreo (Jones, 2011).
- b) Líquido de enjuague, es un método indirecto y que permite la toma de muestras de una gran superficie, de zonas que son inaccesibles o de partes que no pueden ser desmontadas rutinariamente y proporciona una visión general (ISP, 2010b).

Además, existe la inspección visual de la limpieza del equipo, que se realiza en forma directa e involucra factores como experiencia del evaluador, cantidad de luz aplicada, distancia entre el evaluador y la superficie, ángulo de inclinación y por último la naturaleza del residuo y de la superficie del equipo (LeBlanc, 2000).

Los límites de detección se establecen de acuerdo a parámetros internacionales, siguiendo el criterio establecido por Elli Lilly que considera dosis mínima diaria de principio activo del producto a revalidar su limpieza y dosis máxima diaria del producto siguiente, área total del equipo, área y volumen de muestreo, entre otras (González, 2006).

El desarrollo del estudio de validación requiere evaluar al menos tres lotes industriales del producto representativo en forma consecutiva para demostrar que

el proceso está bajo control (HSA, 2008), luego de esto se genera el informe de validación ya descrito anteriormente.

Knop Laboratorios

Esta empresa, gracias a su política de calidad, posee certificación GMP e ISO 9001 desde el 2003 y está ad portas de iniciar un nuevo proceso de certificación GMP esto confirma el compromiso de calidad de la firma y la importancia de los procesos de validación dentro de ella, como método de asegurar la entrega de productos farmacéuticos de calidad a sus usuarios. De acuerdo a su PMV 2009-2014 corresponde para el 2011 la revalidación de los procesos de limpieza y sanitización de los equipos de la sección sólidos de la planta de producción. En esta sección se fabrican productos farmacéuticos alopáticos y homeopáticos en las formas farmacéuticas de polvo, cápsulas y comprimidos.

MATERIALES Y MÉTODOS

A fin de revalidar los procesos de limpieza y sanitización de la sección sólidos de Knop laboratorios fue necesario identificar los factores involucrados. Para ello, se realizó un diagnóstico de situación de la sección, luego se seleccionó el producto a revalidar, los equipos involucrados, se calcularon los límites de aceptación, se establecieron las técnicas y el plan de muestreo, como también la metodología analítica a utilizar. A continuación, se detallan los ítems descritos anteriormente y se mencionan otros de importancia para un estudio de revalidación.

1. Diagnóstico de Situación

Existe una serie de requisitos que deben ser evaluados y/o implementados para llevar a cabo el proceso de revalidación (Agalloco, 1992). Por lo anterior, en este trabajo se realizó un diagnóstico de situación en el que se consideraron las condiciones de los equipos, productos, personal, procedimientos, materiales y agentes de limpieza y sanitización.

2. Parámetros a Evaluar

Los parámetros analizados en el equipo fueron:

Inspección Visual: Residuo visible de producto sobre la superficie.

Químicos: Concentración de principio activo remanente.

Microbiológicos: Presencia y cuantificación de microorganismos.

3. Factores Críticos

La revalidación del sistema de limpieza y sanitización depende de múltiples factores, entre ellos destacan como críticos los siguientes:

3.1. Productos

Se debe tomar en cuenta características como solubilidad, toxicidad, potencia, dificultad para la limpieza y alta rotación de producción (Agalloco, 1992).

3.2. Equipos

En los equipos se consideraron características y sus especificaciones, implementos requeridos para su limpieza, accesibilidad, tipo de superficie y sistema de limpieza establecido por el fabricante. Además, se verificó la factibilidad de limpieza en el lugar (Clean in Place, CIP) o necesidad de desarme de piezas (Clean out of place, COP).

3.3. P.O.Es de Limpieza y Sanitización

Se constató la existencia, seguimiento y rigurosidad en la aplicación de estos instructivos.

3.4. Personal

Se analizó la calificación del personal basado en la correcta aplicación de los POEs de limpieza y sanitización.

3.5. Ambiente

Debido a que se requiere que la calidad del aire este acorde a los requerimientos para la fabricación de medicamentos y que además la humedad y la presión diferencial de cada cubículo sean congruentes con las especificaciones se comprobaron mediante los registros correspondientes.

3.6. Agentes y Materiales de Limpieza

- a) Se analizó la naturaleza, modo de utilización y condiciones requeridas para el uso de productos sanitizantes utilizados en los equipos.
- b) Implementos y materiales utilizados. Calidad, cantidad y vida útil de los implementos necesarios.

4. Criterios de selección

Con el fin de desarrollar el proceso de revalidación fue necesario seleccionar el producto denominado “peor caso”. Para ello, a cada producto se le asignó un factor por cada propiedad mencionada anteriormente.

Los equipos involucrados en la producción de este producto y sus características se detallan a continuación:

Tabla 1. Características de los equipos involucrados en la revalidación.

Equipo	Marca	Modelo	Capacidad/ Rendimiento
Mezclador Rotatorio	Artofex	VT-410	360 kg secos 250 kg húmedos
Mezclador Planetario	Mixer	B20-F	20 L / 10 kg
Encapsuladora	SeJong	SF-80N	80.000 cápsulas/h

Las características principales para el muestreo en estos equipos se encuentran en el anexo 3 del presente trabajo.

5. Métodos de Muestreo

Previamente al muestreo de superficie, se inspeccionó visualmente cada equipo en aquellas zonas definidas o determinadas como las más difíciles de limpiar por los operarios. Los límites visuales establecidos entre “limpio” y “sucio”, están en el rango de $4 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ (LeBlanc, 2000). Un requerimiento para la inspección, es que las condiciones en que se realice deben ser las mismas en todas las oportunidades (Carvajal, 2004). Consiguientemente, se realizó el muestreo de superficie mediante las siguientes técnicas.

5.1 Hisopado directo de superficie

Este muestreo se realizó en zonas del equipo donde fue posible acceder de forma manual. Para ello se usó una tórula estéril de algodón en un área de 25 cm^2 , delimitada por una placa de acrílico de $5 \times 5 \text{ cm}$ siguiendo el método que se observa en la figura 1. Inmediatamente después se realizó la desorción de la tórula en 3 mL de metanol para luego guardar en un frasco ámbar la muestra refrigerada hasta su análisis.

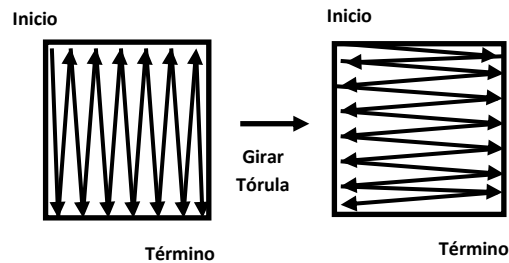


Figura 1. Método para realizar el hisopado directo de una superficie delimitada.

Esta técnica también se empleó para tomar las muestras microbiológicas desde los equipos. En este caso, se realizó el hisopado con una tórula estéril impregnada en medio enriquecido con Caldo Peptona Caseína Lecitina Polisorbato (PLCP) sobre la superficie del equipo, en un área delimitada de 25 cm², para luego ser sembrada en los medios correspondientes.

5.2 Técnica de enjuague

Esta técnica de muestreo indirecto se utilizó en superficies más extensas. Para ello, se enjuagó el equipo limpio y seco con cantidades variables de metanol según el área superficial a muestrear. En seguida, se recuperó la mayor cantidad de líquido posible y se filtró con papel para estos fines. Posteriormente la muestra se guardó refrigerada, en un frasco ámbar, hasta su cuantificación.

6. Plan de Muestreo

La toma de muestras se basó en la Norma Chilena 1208 (INN, 1976) que especifica el tipo de muestra y el tipo y nivel de inspección de acuerdo a la siguiente tabla.

Tabla 2. Plan de Muestreo

Plan de muestreo	
Tipo de Muestra	Simple
Tipo de Inspección	Normal
Nivel de Inspección	Tipo II

El número representativo de muestras que se debían tomar se determinó de acuerdo al área superficial de cada equipo que estuviera en contacto directo con el producto. En particular para la técnica de muestreo directo, se utilizaron placas de muestreo de 25 cm² en lugares específicos dependiendo del equipo. Luego se relacionó el tamaño de muestra obtenido con la superficie de la placa de muestreo. De esta manera se calculó el número de placas requeridas para cada equipo (Carvajal, 2004).

Por ejemplo, si un equipo posee un área superficial de 70.000 cm² su tamaño de muestra corresponde a 35 cm², lo que significa que se deben utilizar 2 placas de muestreo.

Para el muestreo indirecto, se calculó el volumen de solvente necesario de acuerdo al área superficial determinada.

7. Límites de Aceptación.

Una importante consideración en la validación de limpieza es determinar “cuando algo limpio está suficientemente limpio”. Hay un número de opciones viables para determinar los criterios de aceptación. Estos deben ser prácticos, alcanzables, verificables y científicamente confiables. El criterio para el cálculo

de los límites de aceptación se basa en la dosis del producto a evaluar y de la dosis del siguiente producto a fabricar en el mismo equipo. Por lo tanto, pueden variar dependiendo del tamaño del lote de este producto, organismos como la FDA mencionan los límites propuestos por representantes de la industria (Tabla 3) (FDA, 2005). Si bien, esta organización no admite oficialmente este método, Eli Lilly establece los límites de aceptación y este planteamiento es ampliamente utilizado en la industria farmacéutica para la determinación de niveles aceptables de residuos químicos (LeBlanc, 2000).

Tabla 3. Criterios de Aceptación Propuestos.

Parámetros	Criterios de Aceptación propuestos
Dosis terapéutica de principio activo	No más de 0,001 partes de la dosis mínima diaria de un producto, debe estar presente en la dosis máxima diaria del producto siguiente
Cantidad residual de principio activo (ppm)	No más de 10 ppm de un producto debe aparecer en otro producto
Apariencia visual del equipo	Ningún residuo del producto debe ser visible en el equipo, una vez efectuado su proceso de limpieza

Por lo tanto, el cálculo de los límites sigue el subsecuente tratamiento matemático. Para ello, se define como “A” el producto que está en contacto con el equipo y al que su limpieza está siendo evaluada y como “B” el producto sucesivo

7.1 Límite en el producto subsecuente (L_1)

Este límite se define como el máximo de producto A que puede ser encontrado en el producto B. Su valor se expresa en partes por millón (ppm) y su cálculo se realiza según la siguiente fórmula:

$$L_1 = \frac{\text{DD}_{\min} \text{ de PA en Producto A}}{\text{DD}_{\max} \text{ de Producto B}} \times 0,001 \quad (1)$$

Donde DD_{\min} se mide en $\mu\text{g}/\text{día}$ y corresponde a la dosis diaria mínima del principio activo del producto A, y la Dosis Diaria máxima (DD_{\max}) se mide en $\text{mg}/\text{día}$, y es la máxima dosis diaria del producto B

$$\text{DD}_{\min} = \frac{\text{mg de PA}}{\text{dosis}} \times \frac{\text{dosis min}}{\text{día}} \quad (2)$$

$$\text{DD}_{\max} \text{ B} = \frac{\text{mg de PA}}{\text{dosis}} \times \frac{\text{dosis máx}}{\text{día}} \quad (3)$$

El valor de L_1 es independiente del tamaño de lote y del área superficial en contacto con el producto (LeBlanc, 2000). Como B puede ser cualquier producto que se fabrique, por lo que se debe calcular el DD_{\max} de todos ellos, seleccionando aquél con el menor valor considerándolo el “peor caso” (Carvajal, 2004).

7.2 Límite por área superficial (L₂)

Una vez que el L₁ ha sido establecido, el siguiente paso es determinar el límite de residuo por área superficial. Este se expresa en µg /cm² y depende de L₁ (que debe estar por debajo de 10 ppm), del tamaño del lote del producto B (en kg) y del área superficial del equipo (en cm²). Se expresa matemáticamente como:

$$L_2 = \frac{L_1 \times \text{Tamaño del lote producto B}}{\text{Área superficial del equipo}} \times 1000 \quad (4)$$

Para la determinación del área superficial se deben considerar todos los sitios en que el producto está en contacto directo con el equipo como mangueras o válvulas. Si se deben hacer estimaciones, éstas se orientarán hacia valores altos, ya que conducen a menores valores de L₂.

Cabe señalar que el cálculo de L₂ supone que el residuo se distribuye uniformemente sobre toda la superficie. De hecho, esto no es generalmente el caso, sin embargo, esta hipótesis sigue representando el peor de los casos, ya que toma en consideración los lugares difíciles de limpiar.

Si en el equipo se fabrican más de un producto entonces L₂ debe ser calculado para cada uno de ellos.

7.3 Límite en la muestra analizada (L₃).

Este método depende de la técnica de muestreo utilizada. Por ejemplo para aquellas obtenidas por hisopado directo y por líquido de enjuague se utiliza la siguiente fórmula:

$$L_3 = \frac{L_2 \times \text{Superficie del área muestreada (cm}^2\text{)}}{\text{Cantidad de disolvente de desorción}} \quad (5)$$

Ambos se expresan en ppm y deben ser ajustados según el factor de recuperación de cada técnica (LeBlanc, 2000).

7.4 Límites microbiológicos

El desarrollo microbiano arriesga la calidad de un producto farmacéutico. Los procesos de limpieza y sanitización tienen como objetivo el control de la carga microbiana o “bioburden” para el adecuado proceso de fabricación (Clontz, 2009).

Para establecer el correcto control microbiológico de los equipos, se deben tomar muestras en lugares críticos de la superficie, por medio del método de hisopado directo anteriormente descrito. Esto se realizó una vez terminado el proceso de limpieza y sanitización, incluyendo el período de secado. Las muestras se tomaron luego de 30 minutos como mínimo, en que el equipo permaneció sin alteración, y con la puerta del cubículo cerrada (Carvajal, 2004).

La FDA establece en la Guía de Inspección 2005 que deben ser considerados los aspectos microbiológicos en la Validación de los Sistemas de Limpieza de Equipos y menciona la necesidad de evidenciar que los Sistemas de Limpieza y Almacenamiento de rutina no admitan la proliferación microbiana. En la

industria, para superficies de equipos que fabriquen productos no estériles es aceptable una carga microbiológica de entre 0 y 10 UFC/25 cm² (Clontz, 2009). Sin embargo, es inaceptable la presencia microorganismos patógenos como E. coli, S. aureus (LeBlanc, 2000).

8. Caracterización de los lotes.

De acuerdo a guías nacionales e internacionales de validación es requisito evaluar tres lotes del producto, como mínimo, para asegurar que el proceso está bajo control. Además, se debe demostrar que dichos lotes sean homogéneos en sus características (LeBlanc, 2004).

Para demostrar que ni las propiedades físicas, ni la calidad del producto son heterogéneas en sus características, se realizó un estudio granulométrico en un tamiz vibratorio Wilson Sieve Tester, modelo SS – 15, en la serie de tamices 20, 40, 60 y 100 mesh que poseen un rango de tamaño entre 150 y 850 µm durante 15 min.

9. Metodología Analítica.

El análisis de producto terminado se realizó según la metodología analítica del Departamento de Control de Calidad de Knop Laboratorios. La muestra tomada por hisopado directo se traspasó a un matraz de aforo de 10 mL, se le agregó 0,25 mL de ácido acético glacial y se llevó a volumen con agua desmineralizada. Por otra parte, la muestra tomada por la técnica indirecta de enjuague se llevó a un volumen final de 50 mL con agua desmineralizada, no sin antes haber agregado 0,25 mL de HAc glacial. Luego se filtró con membrana HV Durapore em PVDF de 0,45 µm .

En cada muestra, se determinó, por duplicado, la concentración de barbaloina, mediante un HPLC con detector UV ELITE LaChrom. La siguiente tabla resume las condiciones en la que se realizó la determinación.

Tabla 4. Cuantificación de Barbaloina, Condiciones Cromatográficas

Parámetros	Condiciones
Columna	LiChrospher 100 RP-18 (5 µm) con pre-columna: LiChrocart 4-4 LiChrospher 100 RP-18 (5 µm). Columna N°2
Fase Móvil	Metanol: agua (3:2) ambos grado HPLC
Longitud de Onda	217nm
Presión Inicial	85 Bar
Temperatura Horno	30°C
Volumen de inyección	20 µL

10. Análisis Microbiológico

Una vez tomadas las muestras desde los equipos, se procedió a sembrarlas en el medio enriquecido correspondiente al microorganismo (m.o.) a determinar. En la tabla 5 se detallan los medios que se utilizaron.

Tabla 5. Medios de cultivo utilizados para la determinación microbiológica

Microorganismo	Caldo de Enriquecimiento	Medios Selectivos
Recuento total de m.o. aerobios	Caldo Peptona Caseína Lecitina Polisorbato (PCLP)	Agar Sodio Tripticasa (TSA)
Hongos y Levaduras	Caldo Peptona Caseína Lecitina Polisorbato (PCLP)	Agar Patata Dextrosa (PD)
E. Coli	Caldo Lactosa (CL) Caldo Mac Conkey (CMC)	Agar Mac Conkey (AMC)
E. Aureus	Caldo Lactosa (CL) Caldo Soya Tripticasa (TSB)	Agar Baird Parker (ABP)

El recuento total se realizó tomando 0,1 mL de Caldo Peptona Caseína Lecitina Polisorbato (PCLP) utilizada en el muestreo y se sembró en los medios correspondientes de forma invertida durante 48 horas a 35 - 37 °C. El recuento de hongos y levaduras se realizó de la misma manera, no obstante, se incubaron las placas de manera no invertida a 20 - 25 °C.

Para el recuento de patógenos se tomó una alícuota de 1 mL de PCLP que se utilizó para el muestreo y se llevó a 90 mL de caldo lactosa (CL) para ser incubado durante 24 h. Posteriormente, se tomó 1 mL de este CL y se incubó en caldo de enriquecimiento para cada m.o. durante 24 h para después ser sembrados en los medios selectivos correspondientes durante 48 horas a 35 - 37 °C.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. Diagnóstico de Situación

El diagnóstico inicial permitió identificar el cumplimiento de los prerrequisitos del proceso de limpieza y sanitización de los equipos (ver tabla 6). Como consecuencia el trabajo se enfocó en revisar los procesos e instructivos de limpieza.

Tabla 6. Prerrequisitos para la validación

Requisito	Evaluación
P.O.Es de Limpieza y Sanitización actualizados	No Cumple
Limpieza y Sanitización se realiza según P.O.E correspondiente	No Cumple
Técnica analítica validada	Cumple
Técnica de muestreo validada	Cumple
Sistemas de apoyo validados (agua y aire)	Cumple
Equipos calificados	Cumple

- a) P.O.E de limpieza y sanitización de equipos: El mezclador Mixer no posee P.O.E de limpieza y sanitización, mientras que los demás equipos no tienen estos procedimientos actualizados, ya que detallan pasos de limpieza e implementos que en la actualidad no se ocupan. Así mismo, la práctica general para cualquier laboratorio farmacéutico es que la calidad del agua del enjuague final debe ser al menos tan buena como la calidad del agua usada para la fabricación de los productos (LeBlanc, 2000). Esto no se cumple en los P.O.Es correspondientes debido a que no incluyen el agua desmineralizada como liquido de enjuague final.
- b) Limpieza y sanitización no es realizada de acuerdo a los P.O.Es por falta de capacitación del personal. Además, la razón del no cumplimiento está relacionada con el ítem anterior, ya que los P.O.Es desactualizados que

contienen pasos de limpieza e implementos que no se ocupan inducen a confusión. Conjuntamente, hay una parte importante de operarios nuevos en el lugar de trabajo que no conocen a cabalidad los procedimientos de limpieza y sanitización.

- c) Técnica analítica de cuantificación de p.a validada: la técnica analítica específica para Barbaloína fue validada con anterioridad, en ésta se desarrolló una curva de calibrado, se establecieron los límites de detección (0,013 ppm) y de cuantificación (0,040 ppm) y otros parámetros propios de la validación de técnicas analíticas como exactitud, precisión, linealidad, robustez y especificidad (ISP, 2010).
- d) Técnica de muestreo validada: utilizando la técnica de muestreo que había sido validada con anterioridad, se empleó la técnica de muestreo y tipo de tórula definidos en la validación del método. Las valoraciones de las muestras obtenidas por la técnica de hisopado directo de superficie deben ser multiplicadas por un factor de recuperación correspondiente a 1,55, del mismo modo, las muestras obtenidas por la técnica de líquido de enjuague deben ser multiplicadas por un factor de recuperación de 1,42.

2. Selección del producto

El producto “laxante en cápsulas” cuyo principio activo es barbaloína fue elegido como “peor caso”, ya que al multiplicar los índices otorgados a las características anteriormente nombradas, solubilidad, toxicidad, potencia, dificultad de limpieza, estabilidad y rotación de producción, éste obtuvo el mayor factor total (ver tabla 7). La metodología para la selección del producto se presenta en el Anexo 4.

Tabla 7. Puntaje por factores y total para el producto elegido como peor caso

	Factor de Solubilidad	Factor de Estabilidad	Factor de Potencia Biológica	Factor de Toxicidad	Factor de Dificultad de limpieza	Factor por producto de alta rotación (Producto TOP)	Puntaje total peor caso
Producto peor caso	4	3	3	3	2	4	864

3. Límites de aceptación.

De acuerdo a las expresiones matemáticas mencionadas en el punto 7 de materiales y métodos, se obtuvieron los límites de aceptación químicos (tabla 8) y microbiológicos (tabla 9) a considerar después de la limpieza y sanitización de los equipos.

Tabla 8. Límites de aceptación químicos de principio activo

Equipos	L2 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	L3 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	
		Muestreo Directo	Muestreo Indirecto
Mezclador Artofex	< 1,1	< 2,8	< 145,1
Mezclador Mixer	< 2,1	< 5,3	< 146,1
Encapsuladora SeJong	< 1,4	< 3,5	< 106,5

Tabla 9. Límites de aceptación microbiológicos

Nivel	M.O. Patógenos	Recuento Total UFC/ 25 cm^2	Hongos y Levaduras UFC/ 25 cm^2
Control	Ausencia	≤ 5	≤ 5
Alerta	Presencia	6 - 10	6 -10
Alarma	Presencia	> 10	> 10

4. Características físicas de los lotes.

4.1 Análisis granulométrico.

El tamizado es uno de los métodos más antiguos para clasificar polvos y gránulos según la distribución del tamaño de partícula (USP 34, 2011). Con los resultados obtenidos mediante este método se confeccionó un histograma de frecuencia (Figura n° 2) que relaciona el diámetro de abertura del tamiz (μm) con la cantidad retenida en cada mesh.

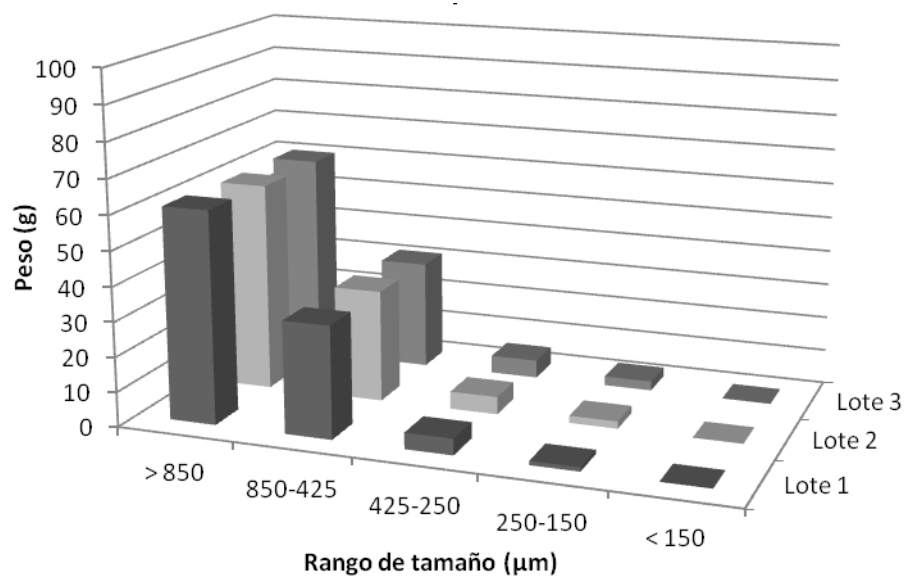


Figura 2: Histograma de frecuencia de tres lotes de producto peor.

Para el análisis de la dispersión de los datos provenientes de cada lote, se calculó la desviación estándar (S) y la desviación relativa estándar (RSD), ambos estimadores permiten evaluar el error aleatorio. En el caso de un intervalo de aceptación de 95 – 105 %, para efectuar una determinación de la dispersión de los datos obtenidos en simplificado, la RDS deberá ser menor a 1,9 (Quattrocchi, 1992).

Como se muestra en la tabla 10, todos los valores de RSD cumplen con el criterio de aceptación y por lo tanto poseen una precisión adecuada.

Tabla 10. Distribución granulométrica de los lotes del producto.

N° mesh	Promedio	S	RSD
20	60,2	0,5	0,8
40	92,1	0,8	0,9
60	97,1	0,6	0,6
100	99,1	0,2	0,2

La USP 34, 2011 define d_{50} como la abertura de tamiz más pequeña a través de la cual pasa una cantidad igual o superior al 50 % del material. En la tabla 11 se muestra la clasificación de la finura de polvos de la USP.

Tabla 11. Clasificación de polvos según su finura.

Clasificación	d_{50} abertura de tamiz (μm)
Muy grueso	>1000
Grueso	355-1000
Moderadamente fino	180-355
Fino	125-180
Muy fino	90-125

Según esta clasificación, los tres lotes del producto fueron catalogados como polvo grueso.

4.2 Análisis de control de calidad.

Las características organolépticas, físicas, y químicas de los 3 lotes fueron aprobadas por el departamento de control de calidad. La tabla 12 muestra las especificaciones y los resultados del producto terminado.

Tabla 12. Cumplimiento de especificaciones del producto terminado.

Ensayo	Especificaciones	Resultado
Apariencia	Cápsula de gelatina dura N° 0, incolora	√
Contenido	Polvo fino, áspero al tacto. Café oscuro con gránulos más claros	√
Olor	Olor característico a linaza.	√
Sabor	Sabor fuertemente amargo y astringente	√
Peso promedio	333,6 mg ± 10% (300 – 367 mg)	√
Desintegración	Tiempo máximo 30 min	√
Identificación p.a.	a.- (+) Aloe. Presencia fluorescencia amarilla	√
	b.- (+) Linaza. No debe colorearse con SR yodo	√
Humedad	No > 20%	√
Cenizas	No > 25%	√
Valoración p.a.	≥ 23 mg de aloína por cápsula	√

5. Resultados Visuales, Químicos y Microbiológicos del lote de Ensayo.

Antes de proceder con la revalidación del proceso, se realizó un ensayo para constatar el grado de limpieza de los equipos al aplicar los procedimientos detallados en los P.O.Es vigentes. Así mismo, se verificó el grado de conocimiento del personal y las posibles falencias en los procedimientos como apoyo para el diagnóstico de la situación. Los resultados fueron los que aparecen en la tabla 13.

Tabla 13. Inspección visual y cuantificación de principio activo por zona de muestreo de los equipos.

Equipo	Zona del Equipo	Inspección Visual	Concentración Muestra (ppm)	Nivel
Mezclador Artofex	Base aspas	No Cumple	$3,34 \pm 0,06$	No Cumple
	Perímetro goma de la Tapa	Cumple	$2,63 \pm 0,80$	Cumple
	Fondo estanque	Cumple	$0,77 \pm 0,27$	Cumple
Mezclador Mixer	Parte superior aspa	No Cumple	$1,33 \pm 0,49$	No Cumple
	Estanque	Cumple	< L.D	Cumple
Encapsuladora SeJong	Plato giratorio	Cumple	$0,92 \pm 0,01$	Cumple
	Cilindro giratorio	Cumple	$1,00 \pm 0,28$	Cumple
	Tolva de alimentación	No Cumple	$3,37 \pm 0,08$	No Cumple

Tabla 14. : Carga microbiana en las distintas zonas de muestreo de los equipos.

Equipo	Zona del Equipo	Rec. Total (UFC/25 cm²)	Hongos y Levaduras (UFC/25 cm²)	Identificación de Patógenos	Nivel
Mezclador Artofex	Borde Interno Tapa	(-)	(-)	Ausencia	Control
	Base Aspas	(-)	(-)	Ausencia	Control
	Cuerpo Estanque	(-)	(-)	Ausencia	Control
Mezclador Mixer	Tapa Superior	(-)	(-)	Ausencia	Control
	Fondo del Estanque	(-)	(-)	Ausencia	Control
Encapsuladora SeJong	Plato giratorio	(-)	(-)	Ausencia	Control
	Cilindro giratorio	(-)	(-)	Ausencia	Control

Fue posible constatar que al menos un punto de muestreo en cada equipo no cumple con los requisitos de limpieza. Sin embargo, el muestreo microbiológico de la serie indicó ausencia de microorganismos y además se encontraban bajo control. Lo anterior se debería a que el ambiente del área de fabricación de sólidos no favorece la proliferación microbiológica porque los productos fabricados poseen muy baja humedad en comparación con las secciones de fabricación de jarabes, geles y emulsiones, que si facilitan la proliferación microbiana. Cabe mencionar, que la inspección visual se realizó en conjunto con los operarios de los equipos.

6. Mejoras implementadas.

Como primera medida se crearon y actualizaron los instructivos de los equipos involucrados en la revalidación. Éstos fueron los siguientes.

I028DP	Manual de Operaciones Básicas Artofex	Versión 04, 10/07/06
072DP	Manual de Operaciones Básicas Mezclador Mixer	Versión 01, 02/05/11
I011DP	Manual de Operaciones Básicas Encapsuladora SeJong,	Versión 01, 04/12/09

Se capacitó al personal de la sección sólidos acerca de la importancia y correcta aplicación de los P.O.Es de limpieza y sanitización. Posteriormente se realizó una evaluación escrita al personal, cuyos resultados se presentan a continuación:

Tabla 15. Notas obtenidas por el personal por tipo de cargo.

Cargo	N° de trabajadores	Promedio de notas
Jefe de sección	1	7,0
Operador de máquina tipo 1	2	6,2
Operador de máquina tipo 2	4	5,9
Operador de máquina tipo 3	3	5,8

A través de estos resultados se garantiza que el personal se encuentra debidamente capacitado y calificado para llevar a cabo estos procesos, asegurando la integridad de los productos.

Se comprobó que los recipientes utilizados en la limpieza estaban deteriorados, que el personal no tenía acceso directo al agua desmineralizada y que el

Mezclador Mixer se encontraba sobre una superficie irregular y difícil de limpiar. Es por eso que, para cumplir con los P.O.Es, se adquirieron nuevos recipientes de uso exclusivo para la limpieza, un bidón para el almacenamiento y dispendio de agua desmineralizada y una mesa de acero inoxidable como base para el Mezclador Mixer.

7. Inspección visual y resultados de los análisis químicos y microbiológicos.

A continuación se entregan los resultados de los tres lotes de producto luego de las mejoras implementadas con el fin de revalidar los P.O.Es de limpieza y sanitización de los equipos.

7.1 Mezclador Artofex.

En la tabla 16 se resumen los resultados de la inspección visual y el análisis químico de los tres lotes del producto a revalidar. Así mismo, en la tabla 17 se muestran los resultados microbiológicos de las zonas de muestreo del equipo. Como se puede apreciar, los tres lotes cumplieron con los requerimientos establecidos.

Tabla 16. Inspección visual y residuos de principio activo, cuantificado en las determinadas zonas de muestreo del Mezclador Rotatorio Artofex en tres lotes de producto

Lotes	Zona del Equipo	Inspección Visual	Concentración Muestra (ppm)	Nivel
1, 2, 3	Fondo Estanque	Cumple	< L.D	Cumple
	Base de Aspas	Cumple	< L.D	Cumple
	Goma de Tapa	Cumple	< L.D	Cumple

Nota: L.D: Límite de Detección; L.C: Límite de Cuantificación

Tabla 17. Resultados microbiológicos del Mezclador Rotatorio Artofex. Carga microbiana en distintas zonas de muestreo en tres lotes de producto.

Lotes	Zona del Equipo	Rec. Total (UFC/25 cm ²)	Hongos y Levaduras (UFC/25 cm ²)	Identificación de Patógenos	Nivel
1, 2, 3	Borde Interno Tapa	(-)	(-)	Ausencia	Control
	Base Aspás	(-)	(-)	Ausencia	Control
	Cuerpo Estanque	(-)	(-)	Ausencia	Control

De acuerdo a los resultados se puede concluir que este equipo cumple con los requisitos microbiológicos, es decir, no hubo detección de unidades formadoras de colonias (UFC). Así mismo, no se encontró residuo de principio activo tanto en los análisis químicos y visuales. Por lo tanto, se puede afirmar que el equipo cumple con las características asociadas al proceso de revalidación.

7.2 Mezclador Mixer.

La tabla 18 resume los resultados de inspección visual y análisis químico de los tres lotes del producto a revalidar. Así mismo, en la tabla 19 se muestran los resultados microbiológicos de las zonas de muestreo del equipo.

Tabla 18. Inspección visual y residuos de principio activo, cuantificado en las determinadas zonas de muestreo del Mezclador Mixer en tres lotes de producto

Lotes	Zona del Equipo	Inspección Visual	Concentración Muestra (ppm)	Nivel
1,2,3	Estanque	Cumple	< L.D	Cumple
	Base Aspás	Cumple	< L.D	Cumple

Tabla 19.: Carga microbiana en el Mezclador Mixer

Lotes	Zona del Equipo	Rec. Total (UFC/25 cm²)	Hongos y Levaduras (UFC/25 cm²)	Identificación de Patógenos	Nivel
1 ,2, 3	Tapa Superior	(-)	(-)	Ausencia	Control
	Fondo Estanque	(-)	(-)	Ausencia	Control

De acuerdo a los resultados, se puede concluir que este equipo cumple con las especificaciones de residuo de principio activo que se debe encontrar después de la limpieza (valores bajo el L.D), como también con los requisitos de la inspección microbiológica (no hubo detección de UFC), y no se apreció visualmente residuo. Con esto, fue posible afirmar que el equipo cumple con los requisitos asociados al proceso de revalidación.

7.3 Encapsuladora SeJong.

En la tabla 20 se resumen los resultados de inspección visual y análisis químico. Así mismo, en la tabla 21 se muestran los resultados microbiológicos de las zonas de muestreo del equipo. Sin embargo, debido al desabastecimiento de materias primas y por necesidades productivas propias de la empresa, solo se realizó un lote del producto en este equipo.

Tabla 20. Inspección visual y residuo de principio activo en la Encapsuladora SeJong.

Lote	Zona del Equipo	Inspección Visual	Concentración Muestra (ppm)	Nivel
1	Tolva de Alimentación	Cumple	< L.C	Cumple
	Plato Giratorio	Cumple	< L.D	Cumple
	Cilindro Giratorio	Cumple	< L.D	Cumple

Tabla 21. Carga microbiana en la Encapsuladora SeJong

Lotes	Zona del Equipo	Rec. Total (UFC/25 cm ²)	Hongos y Levaduras (UFC/25 cm ²)	Identificación de Patógenos	Nivel
1	Plato Giratorio	(-)	(-)	Ausencia	Control
	Cilindro Giratorio	(-)	(-)	Ausencia	Control

En un punto de muestreo del equipo en la inspección química si bien se detectó principio activo, su concentración estaba por debajo del límite de cuantificación de la técnica. Por otra parte, en la inspección visual y microbiológica no se detectó ni residuo de producto, ni recuento microbiano respectivamente y por lo tanto cumplen con los requisitos establecidos para el equipo. Sin embargo, fue posible verificar la limpieza con un solo un lote del producto en este equipo por razones de planificación de la producción y de abastecimiento de materia prima, no cumpliendo con los requisitos para la revalidación del proceso. Por lo anterior, los resultados obtenidos son preliminares y será necesario realizar futuros muestreos a fin de completar la revalidación de este equipo.

8. Tiempos de Limpieza y Sanitización

Los tiempos de espera son un importante factor al momento de tomar las muestras porque de ellos puede depender la eficacia de un sistema de limpieza y sanitización (Carvajal, 2004). El período pre-limpieza es aquel transcurrido entre el final de la manufactura y el inicio de la limpieza. Se ha establecido que los productos son más difíciles de limpiar pasado un período, debido a que en este lapso el equipo se puede contaminar siendo necesario estipular un tiempo máximo entre cada proceso de sanitización (González, 2006). La tabla 22 presenta los tiempos empleados en el proceso de limpieza y sanitización para los equipos involucrados.

Tabla 22. Tiempos empleados en el proceso de Limpieza y Sanitización.

Equipo	Lote	Período pre-limpieza (h)	Tiempo Total de Limpieza y Sanitización (h)	Período post-limpieza (h)
Mezclador Rotatorio	1	15,25	2,00	0,50
	2	1,91	0,93	0,50
Artofex	3	1,08	1,00	15,00
	<i>Promedio</i>	6,08	1,31	5,33
Mezclador Mixer	1	18,25	0,25	0,50
	2	1,00	0,16	0,50
	3	0,16	0,16	12,12
	<i>Promedio</i>	6,47	0,19	4,37
Encapsuladora SeJong	1	67,00	9,00	15,75
		67,00	9,00	15,75

En la tabla anterior se observan tiempos prolongados de pre-limpieza en los tres equipos. A pesar que estos periodos podrían contribuir a la proliferación microbiana o a dificultar la limpieza del equipo, este hecho no ocurrió.

El período de post-limpieza es influenciado por variables como los requerimientos productivos, duración de la jornada laboral y fines de semana, entre otros. Según los P.O.Es de limpieza y sanitización, si no es usado un equipo limpio dentro de un periodo de 48 h, se debe volver a limpiar de manera superficial.

9. Documentación generada

La documentación necesaria para el inicio y término del proceso de revalidación fue elaborada y debidamente archivada. Estos documentos son el Protocolo de Validación que contiene la metodología de la revalidación y el Informe de Validación que posee los resultados y registros del proceso. Así mismo fue archivado el registro de capacitación del personal.

CONCLUSIONES

El personal de la sección sólidos de Knop Laboratorios se encuentra debidamente calificado para realizar los procedimientos de limpieza y sanitización de equipos.

Los resultados del proceso de limpieza y sanitización de equipos demostró ser eficiente en la eliminación de principio activo remanente y en el control de microorganismos para todos los puntos de muestreo, incluso en períodos prolongados de prelimpieza.

En la encapsuladora SeJong solo fue posible obtener datos preliminares, por lo tanto será necesario verificar la limpieza y sanitización de a lo menos, tres lotes más para así cumplir con los requisitos de revalidación en este equipo y de esta manera, completar el estudio.

Posterior al proceso de limpieza y sanitización tanto el mezclador Artofex como el mezclador Mixer presentaron resultados consistentes y reproducibles dentro de los límites predeterminados. Por lo tanto, los procesos de limpieza y sanitización de ambos equipos cumplen con las características asociadas a la revalidación.

BIBLIOGRAFÍA

- Agalloco J. 1992. Points to Consider in the Validation of Equipment Procedures. *Sci. Technol.* 46(5):163-168.
- APIC. 1999. Cleaning Validation in Active Pharmaceutical Ingredient Manufacturing Plants. Active Pharmaceutical Ingredient Committee. 3 y 20 pp
- APIC. 2000. Guidance on Aspects of Cleaning Validation in Active Pharmaceutical Ingredient Manufacturing Plants. Active Pharmaceutical Ingredient Committee. 22-26 pp
- Barrientos JL. Validación del Proceso de Producción de Formas Farmacéuticas Semisólidas. Internado para Optar al Título de Químico Farmacéutico. Universidad de Valparaíso, Valparaíso, 2010.
- Carvajal C. Validación del Sistema de Limpieza y Sanitización del Área de Sólidos de una Industria Farmacéutica. Internado para Optar al Título de Químico Farmacéutico. Universidad de Valparaíso, Valparaíso, 2004.
- Clontz L. 2009. Microbial Limit and Bioburden Tests. Validation Approaches and Global Requirements. 2nd ed. CRC Press. United States of America. 38-40 pp.
- De Cos MA y Flórez J. 1998. Reacciones adversas a los medicamentos. En: Flórez J. *Farmacología Humana*. 3th ed. Masson. Barcelona, pp 155.
- Farmacopea de los Estados Unidos de América USP 34. 2011, United Book Press. The United States Pharmacopeia Convention, Inc.. 351- 411 pp

- 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 10 de Noviembre, 2011)

- FDA. 2000. Guidance for Industry Analytical Procedures and Methods Validation, Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation. Food and Drug Administration, 16 pp
- Godínez E. Validación de la Metodología Analítica en el Proceso de Fabricación de una Crema Antimicótica y la Cuantificación de Clotrimazol como Ingrediente Activo. Trabajo de Graduación para Obtener el Título de Ingeniero Químico, Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala, 2008
- González R. Validación de Procedimientos de Limpieza y Sanitización de Equipos del Área de Líquidos de un Laboratorio Farmacéutico. Internado para optar al Título de Químico Farmacéutico, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, 2006.
- González C. Validación Retrospectiva y Control Estadístico de Procesos en la Industria Farmacéutica. Unidad Práctica para Optar al Título de Químico Farmacéutico, Universidad de Chile, Santiago, 2005.
- Graham W. 2004. Facility Validation: Theory, Practice, and Tools. CRC Press. United States of America.
- Imtiaz S. 2002. Pharmaceutical Master Validation Plan The Ultimate Guide to FDA, GMP, and GLP Compliance. St Lucie Press. 1-2 pp

- INN-Chile. Norma Chilena Oficial 1208.of.76.Control de Calidad- Inspección por Variables- Tablas y Procedimientos de Muestreo. Instituto Nacional de Normalización. Primera Edición, 1976.
- ISP. 2010a. Guía de Inspección de Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) para la Industria de Productos Farmacéuticos. Capítulo Validación.
- ISP. 2010b. Validación de Métodos y Determinación de la Incertidumbre de la Medición “Aspectos Generales sobre la Validación de Métodos”. Santiago. 24-26 pp
- Jones T. 2011. An Easy to Understand Guide to Cleaning Validation. Premier Validation Ltd. United Kingdom. 28-30 pp.
- LeBlanc D. 2000. Validated Cleaning Technologies for Pharmaceutical Manufacturing. Interpharm CRC, 175-180 pp
- Lodi J. Revalidación de Procesos Críticos. Internado para optar al Título de Químico Farmacéutico, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, 2007.
- MINSAL. 2005. Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos. Decreto nº 1876/95
- MINSAL. 2011. Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de uso Humano. Decreto 3.
- Nash R, Wachter A (ed). 2003. Pharmaceutical Process Validation. 3º edición, Marcel Dekker, New York.

- Park MY, Kwon HJ, Sung MK. 2009. Intestinal absorption of aloin, aloe-emodin, and aloesin; A comparative study using two in vitro absorption models. *Nutr Res Pract.* 3: 9-14
- Quatthrocchi O, Abelaira S, Laba R. 1992. Introducción al HPLC. Aplicación y Práctica. 325-328 pp.
- WHO. 2007. Quality Assurance of Pharmaceuticals. Vol. 2. 2nd ed. 21 pp.

ANEXO 1

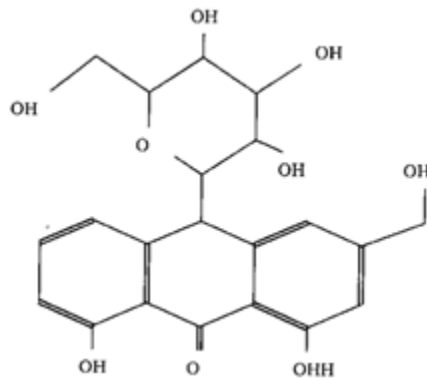
PROPIEDADES DEL PRODUCTO “PEOR CASO”

1. Formula Cualitativa

Cada cápsula contiene:

Componente	Cantidad (mg)
Aloe Capensis Polvo	130
Linaza Semilla Polvo	130
Levadura de Cerveza	41,60
Diluyente	31,20
Lubricante	0,78

2. Estructura Química



3. Clasificación farmacológica: Laxante.

4. Propiedades farmacodinámicas: La actividad de los aloes puede ser atribuida a su contenido de glicósidos antranoides (derivados antracénicos, representadas barbaloinas o aloinas). Los glicósidos son metabolizados por

glicosidasas de la flora intestinal a su forma de antronas activas. La acción laxativa es debida a un incremento en la motilidad del intestino grueso por inhibición de la bomba Na/K ATPasa y a los canales de cloro; esto ocasiona un incremento en la secreción de moco e iones de cloro con el consiguiente incremento de fluidos.

La semilla de *Linum usitatissimum*, entera o pulverizada es un laxante formador de bolo (laxante mecánico) suave, este efecto se debe al mucilago localizado en la epidermis de la cascara y a la fibra insoluble de la testa de la semilla.

La Levadura de Cerveza se utiliza como excipiente en este producto por ser una fuente importante de fibra insoluble.

- 5. Indicación terapéutica:** Indicado en pacientes que requieren mantenimiento de las heces blandas, prevención del esfuerzo en la deposición en especial en ancianos y en pacientes con cardiopatía o hernia, y evacuación intestinal antes de procedimientos diagnósticos o quirúrgicos..
- 6. Efectos adversos:** El uso diario por periodos prolongados provoca dolores abdominales, reportándose cuadros de diarreas, efectos irritativos en el tracto intestinal con desequilibrios hidroelectrolíticos.
- 7. Interacciones:** La hipokalemia resultante del abuso de laxantes potencia la acción de los glicósidos cardiotónicos. Las antraquinonas potencian efectos de drogas antiarrítmicas y con drogas que inducen reversión del ritmo sinusal. El uso concomitante con diuréticos tiazídicos y adenocorticosteroides puede desencadenar desequilibrio electrolítico.
- 8. Toxicología:** Los compuestos antraquinónicos aloe emodina y emodina demostraron ser fotolábiles y a la vez fototóxicos en los test de fotohemólisis y lipodofotoperoxidación con ácido linoleico en animales. Los primeros síntomas de intoxicación humana por excesivo consumo son diarrea con trastornos causados por hipokalemia e hiperaldosteronismo. Los cuadros de diarrea

pueden ser acompañados de una mucosidad marrón. Además se postula que podría estar asociada a citotoxicidad (Park y col, 2009)

9. Posología y vía de administración: 1 o 2 cápsulas antes de acostarse por vía oral.

10. Periodo de eficacia: 3 años.

ANEXO 2

P.O.Es DE LIMPIEZA Y SANITIZACIÓN DE LOS EQUIPOS.

Instructivo: Manual de Operaciones Básicas Artofex 01.

Knop Laboratorios.

Código: IO28DP

Versión: 05

Vigencia: 17/10/11

Punto 5.5.5: Limpieza y Sanitización

Limpieza y Sanitización por Cambio de Producto

Efectúela una vez completada la etapa de preparación descrita en la Planilla de Producción, cuando el siguiente producto para mezclar sea distinto al último mezclado.

- Limpie la parte externa de la tapa con un trozo de gasa limpia y con agua potable en cantidad suficiente. Si es necesario utilice agua caliente.
- Coloque un balde bajo la salida de descargue del equipo.
- Accione el levante de la tapa del estanque moviendo la palanca hacia la derecha.
- Lave la parte interna de la tapa, aspas y raspadores del rotor del equipo utilizando gasa limpia humedecida en agua potable. Si es necesario use agua caliente. Utilice recipientes plásticos con aproximadamente 3 L de agua potable para cada enjuague.
- Lave entre 4 a 5 veces ó las veces que sean necesarias para remover los residuos. Utilice carro para transportar el recipiente con agua.
- Retire el tapón con hilos ubicado al fondo del estanque y colecte el agua residual en el balde plástico. Bótela inmediatamente en el lavadero de la sala de lavado y vuelva a colocar el balde bajo el equipo. Utilice el carro para el transporte del balde.

- Lave las paredes internas y piso del estanque con agua potable contenida en jarros plásticos. En cada lavado llene el jarro con aproximadamente 3 L de agua potable, lave entre 4 a 5 veces ó las veces que sean necesarias para limpiar estas partes. Utilice gasa limpia.
- Colecte en el balde situado bajo el equipo, el agua residual del lavado del estanque, la que caerá a través del orificio ubicado en la base del estanque. Para el arrastre del agua de las paredes internas del estanque utilice gomas especiales. Bote el agua residual inmediatamente en el lavadero de la sala de lavado. Utilice el carro para el transporte del balde.
- Enjuague con Agua Desmineralizada toda la superficie interna del equipo con la ayuda de gasa y jarros plásticos.
- Retire el líquido con el balde situado bajo el equipo a través del orificio ubicado en la base del estanque.
- Limpie toda la superficie externa del equipo (parte posterior, pared externa del estanque, patas, fondo, etc.) con la gasa humedecida en agua potable. Llene el jarro con 3 L de agua potable, vaya enjuagando la gasa y cambie el agua potable alrededor de 2 a 3 veces ó cuantas veces necesite para limpiar estas partes.
- Desmonte el estanque del equipo y lave las partes descubiertas con agua potable y con la gasa. Llene el jarro con aproximadamente 3 L de agua potable, vaya enjuagando la gasa y cambie el agua potable alrededor de 2 a 3 veces ó las que necesite para limpiar.
- Vuelva a montar el estanque y baje la tapa.
- Traslade a la sala de lavado los materiales utilizados en la limpieza. Bote el agua de los enjuagues y la gasa. Lave todo el material utilizado. Reúna los implementos necesarios para la sanitización del equipo.
- Aplique con una gasa limpia la Solución 1+1 (alcohol 50% v/v) sobre la superficie externa del equipo: parte posterior, pared externa del estanque, patas, fondo, parte exterior de la tapa. Ocupe 2 a 3 L de Solución 1+1, ó la cantidad adecuada para cubrir toda la superficie.

- Abra la tapa del equipo y sanitice la superficie interna de tapa, raspador y aspas con Alcohol Etílico (96-98%) aplicado con gasa limpia. Utilice aproximadamente 500 mL. Para sanitizar el protector de la luz, utilice una tórula humedecida en Alcohol Etílico (96-98%).
- Sanitice toda la superficie de las paredes interiores del equipo vertiendo cuidadosamente alrededor de 3 L de Alcohol Etílico (96-98%) con un jarro de plástico. En aquellos lugares de difícil acceso, sanitice con la ayuda de gasa y tóruas sanitizadas.
- Cuide que todo el interior del equipo haya sido sanitizado con la aplicación de Alcohol Etílico (96-98%).
- Cierre el equipo mediante el enganche de la palanca.
- Sanitice toda la superficie externa del equipo con Alcohol Etílico (96-98 %) aplicado con la gasa sanitizada.
- Llene la “Etiqueta Certificación Limpieza Equipo” y colóquela de manera visible en la puerta de la sala.
- De aviso al Jefe de Sección para que verifique la ejecución de la limpieza y sanitización del equipo.

Limpieza y Sanitización diaria y/o por Cambio de Serie

Efectúela al terminar la jornada laboral y/o en el caso que el siguiente producto para procesar, sea una nueva serie del mismo producto.

- Limpie la superficie interna del equipo con gasa seca. Retire todos los restos de mezcla de paredes, tapa, aspas y rotor. Deje caer todo el polvo al fondo del estanque.
- Colecte todo el polvo con la espátula de goma. Abra el tapón del estanque y deje caer el polvo por la salida de descarga. Si es necesario coloque un balde bajo el estanque.

- Aplique por toda la superficie interna, Alcohol Etílico 96-98% con la ayuda de una gasa limpia.
- Coloque el tapón y baje la tapa del estanque.
- aspire el polvo colectado con la aspiradora.
- aspire la orilla de la tapa y los sectores de la superficie externa del equipo que se puedan aspirar. Asegúrese que el equipo quede sin residuos de polvo.
- Llene la “Etiqueta Certificación Limpieza Equipo” y colóquela de manera visible en la puerta de la sala.
- Dé aviso al Jefe de Sección para que verifique la ejecución de la limpieza y sanitización del equipo.

Limpieza y Sanitización día Lunes

Efectúela al inicio de la semana laboral y si han transcurrido dos días desde la última limpieza y sanitización del equipo, (Ejemplo: si la última limpieza fue día lunes, dos días sería el día jueves).

Debido a que los equipos están limpios, utilice delantal blanco para esta operación.

- Sanitice toda la superficie externa del equipo con alcohol etílico (96-98 %) aplicado con la gasa sanitizada.
- Accione el levante de la tapa del estanque moviendo la palanca hacia la derecha.
- Sanitice con alcohol 96-98% la parte interna de la tapa, aspas, raspadores del rotor, paredes y fondo del estanque utilizando gasa sanitizada.
- De aviso al Jefe de Sección para que verifique la ejecución de la limpieza y sanitización del equipo.

Instructivo: Manual de Operaciones Básicas Mezcladora Mixer 148.

Knop Laboratorios.

Código: IO72DP

Versión: 01

Vigencia: 02/05/11

Punto 5.5.5: Limpieza y Sanitización

Limpieza y Sanitización para cambio de Producto y/o cambio de Serie

Debe efectuarse cada vez que haya cambio de producto y/o cambio de serie. Si han transcurrido dos días desde la última limpieza y sanitización, (Ejemplo, si la última limpieza fue día lunes, dos días sería el día jueves) debe limpiar y sanitizar antes de utilizar nuevamente el equipo, hágalo de la forma indicada para el día lunes.

- Desconecte el equipo.
- aspire y retire residuos sólidos que hayan quedado en el equipo y sus alrededores. Utilice aspiradora y brocha según corresponda.
- Desmonte contenedor y agitador, llévelas a la sala de lavado, lave con abundante agua potable a presión hasta remover completamente el polvo. Utilice agua caliente de ser necesario.
- Enjuague el contenedor y agitador del equipo con AGUA DESMINERALIZADA.
- Sanitice el contenedor y agitador con ALCOHOL ETÍLICO 96-98%, utilice rociador de alcohol.
- Limpie la superficie externa del equipo con 500 a 750 mL. de SOLUCION 1+1. Aplique con gasa limpia y deje estilar.
- Complete “Etiqueta Certificación Limpieza Equipo” y colóquela dentro de la funda plástica de manera visible.
- El jefe de sección es responsable de la verificación de la ejecución de la limpieza y sanitización del equipo.

Limpieza y Sanitización Diaria y/o Cambio de Serie

Debe efectuarse al final de la jornada laboral y/o por cambio de serie de producción. Si han transcurrido dos días desde la última limpieza y sanitización, (Ejemplo, si la última limpieza fue día lunes, dos días sería el día jueves) debe limpiar y sanitizar antes de utilizar nuevamente el equipo, hágalo de la forma indicada para el día lunes.

- Desconecte el equipo.
- Limpie la superficie externa del equipo con 500 a 750 mL. de SOLUCION 1+1. Aplique con gasa limpia y deje estilar.
- Complete “Etiqueta Certificación Limpieza Equipo” y colóquela dentro de la funda plástica de manera visible.
- El jefe de sección es responsable de la verificación de la ejecución de la limpieza y sanitización del equipo.

Limpieza y Sanitización día lunes

- Rocíe SOLUCIÓN 1+1 por toda la superficie externa del equipo, utilice 250 a 500 ml de solución. Aplique con paño tipo danzarina.

Instructivo: Manual de Operaciones Básicas Encapsuladora SEJONG 135.

Knop Laboratorios.

Código: IO11DP

Versión: 02

Vigencia: 17/10/11

Punto 5.5.6: Limpieza y Sanitización

Limpieza y Sanitización por Cambio de Producto:

Efectúela una vez completada la etapa de encapsulado descrita en la Planilla de Producción, cuando el siguiente producto para encapsular sea distinto al último encapsulado.

- aspire los residuos sólidos y el polvo que hayan quedado en el equipo y en sus alrededores.
- Retire las cápsulas sobrantes del contenedor de las láminas.
- Desmonte formato y piezas del equipo tomando como referencia el punto 5.5.5 del presente manual.
- Desarme partes componentes del despolvador, colector de polvo y cargador de polvo.
- Traslade todas las piezas extraídas a la sala de lavado.
- Lave cada pieza bajo el chorro de agua potable. Si es necesario utilice agua caliente. Tenga especial cuidado con las piezas pequeñas.
- Enjuague cada pieza con Agua Desmineralizada. Tenga especial cuidado con las piezas pequeñas.
- Utilice un cepillo especial, humedecido en Alcohol Etilico (96-98%) para la limpieza de la pared interna de los dosificadores. Cuide que quede bien limpio, enjuague la escobilla las veces que sea necesario.
- Lave las paredes internas y el fondo de la tolva, utilizando una pistola de presión con agua caliente.

- Aplique Alcohol Etílico (96-98%) a cada pieza, utilice aproximadamente 1 L, o la cantidad suficiente de alcohol y déjelas secar.
- Desarme los filtros del equipo y retire mecánicamente el polvo colectado. Aspire los residuos de los filtros y arme nuevamente. Cuando el proceso productivo lo requiera, aplique aire comprimido a los filtros para poder obtener un funcionamiento óptimo del sistema de vacío.
- Limpie todas aquellas partes que no fueron desmontadas de la máquina con gasa limpia humedecida en agua potable.
- Enjuague con Agua Desmineralizada todas aquellas partes que no fueron desmontadas de la máquina con gasa limpia
- Sanitice con Alcohol Etílico (96-98%) las partes no desmontadas, aplique con gasa y deje secar.
- Sanitice toda la superficie externa del equipo con la gasa sanitizada con Alcohol Etílico (96-98%). Utilice 1 a 2 L, o la cantidad suficiente para todo el equipo. Cuide que no queden residuos de gasa en el equipo.
- Arme el equipo siguiendo las instrucciones de acuerdo al punto 5.5.5.
- Llene la “Etiqueta Certificación Limpieza Equipo” y colóquela de manera visible junto al equipo.
- Dé aviso al Jefe de Sección para que verifique la ejecución de la limpieza y sanitización del equipo.

Limpieza y Sanitización por Cambio de Serie.

Efectúela al terminar la operación y en el caso que el siguiente producto para procesar, sea una nueva serie del mismo producto.

- Aspire los residuos sólidos y el polvo que hayan quedado en el equipo y en sus alrededores.
- Retire las cápsulas sobrantes del contenedor de las láminas.

- Desarme los filtros y retire mecánicamente el polvo colectado. Aspire los residuos de los filtros y arme nuevamente.
- Desarme el sistema de alimentación de polvo, retire el exceso de polvo.
- Sanitice el sistema de alimentación de polvo con Alcohol Etílico (96-98%) utilizando gasa limpia
- Retire el exceso de polvo de toda la superficie del equipo.
- Sanitice toda la superficie interna y externa del equipo con Alcohol Etílico (96-98%) utilizando gasa limpia.
- Llene la “Etiqueta Certificación Limpieza Equipo” y colóquela de manera visible junto al equipo.
- Dé aviso al Jefe de Sección para que verifique la ejecución de la limpieza y sanitización del equipo.

Limpieza y Sanitización día Lunes:

Efectúela al inicio de la semana laboral y si han transcurrido dos días desde la última limpieza y sanitización del equipo, (Ejemplo: si la última limpieza fue día lunes, dos días sería el día jueves).

Debido a que los equipos están limpios, utilice delantal blanco para esta operación.

- Aplique Solución 1+1 con gasa limpia, por la superficie interna y externa del equipo.
- Dé aviso al Jefe de Sección para que verifique la ejecución de la limpieza y sanitización del equipo.

ANEXO 3

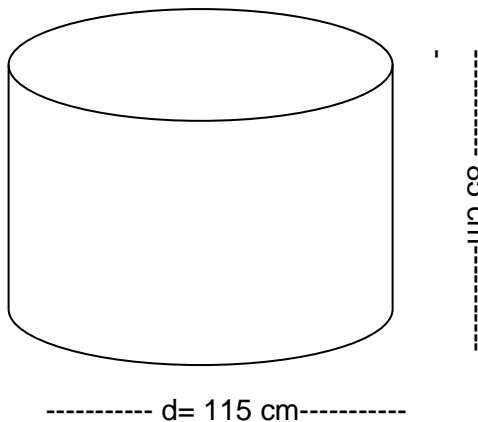
ESPECIFICACIONES DE LOS EQUIPOS

Para obtener el número de muestras necesarias para la revalidación se debe calcular el área superficial de los equipos, esto permite determinar el número de muestras a realizar mediante la tabla A-2 y la tabla B-3 de la Norma Chilena NCh 1208. 1976. Para ello, se procedió a dividir las diferentes partes de los equipos en figuras geométricas para facilitar el cálculo del área superficial total. La estimación de estos valores, debe ser orientada hacia números altos, porque a mayores áreas, resultan menores valores de Límite Residual de Principio Activo (L_2).

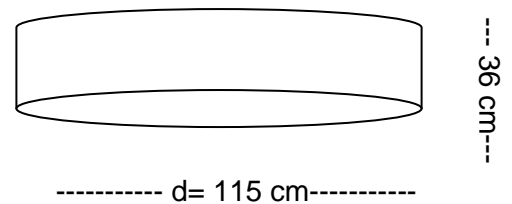
Por ejemplo, para el Mezclador Rotatorio Artofex se realizó el siguiente procedimiento, utilizando para cada parte del equipo la fórmula matemática del área superficial de la figura geométrica que más se adapte a cada sección.

Mezclador Artofex.

Cuerpo Estanque



Tapa del estanque

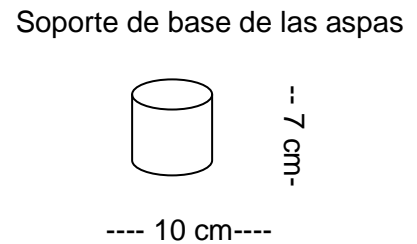
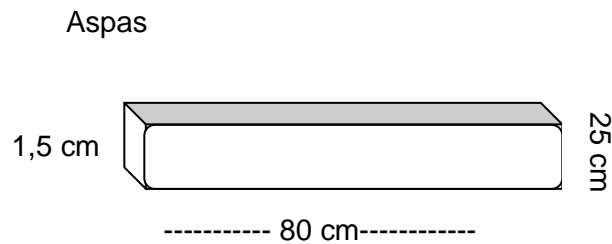
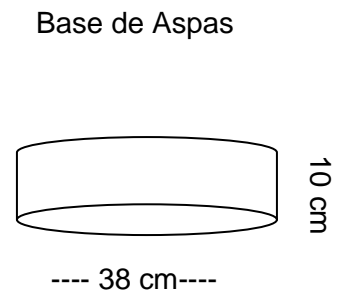
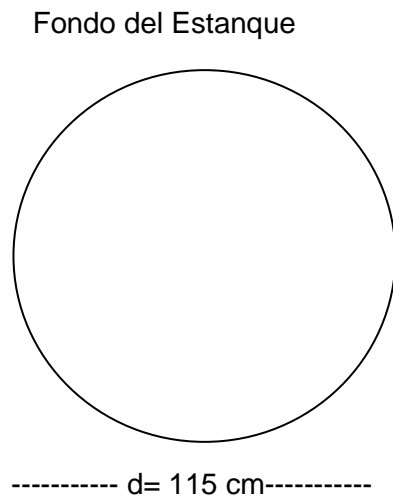


Por ejemplo para el cuerpo del estanque, el área lateral de un cilindro está definida por la siguiente fórmula:

$$A = 2\pi r h$$

$$A = 2 \times \pi \times 57,5 \times 85$$

$$A = 30709,2 \text{ cm}^2$$



Se obtuvieron las áreas superficiales (AS) para cada una de las partes que conforman el equipo, posteriormente se realizó la sumatoria de estas áreas para conocer el área superficial total (AS_T) del equipo.

$$AS_T = \sum AS \text{ de los componentes del equipo}$$

Se obtuvieron los siguientes resultados para cada uno de los equipos involucrados, ver tabla 1.

Tabla 1. Áreas superficiales de los componentes y área superficial total de los equipos.

Zonas en Contacto Directo de cada Equipo	Área Superficial de las Áreas Geométricas separadas (cm ²)			Área Superficial Total (cm ²)
	1	2	3	Σ (partes)
Mezclador Artofex				
Interior de la Tapa	11.555,2	10.381,7	375	22.311,9
Estanque	30.709,2	10.381,6		41.090,8
Raspador	494	112	6.372	6.978,00
Base de las Aspas	3.460,3			3.460,3
Conexión con la Tapa	298,3			298,3
Aspas (x 3)	12.832,5	1656		14.448,5
Borde anexo a aspa	150,5			150,5
Total				88.739
Encapsuladora SeJong				
Base	9.785			9.785
Ciclón	3.963,5	1.401,2		5.364,7
Puertas	14.062	15.642		29.704
Matrices	2.904,7	2.216,9		5.121,5
Contenedor capsulas	4.273	4.789		9.062
Sistema de llenado	614,9	909,1	2.697	4.221
Tolva de alimentación	1.858,9	2.094,4	659,4	4.612,7
Total				67.871
Mezclador Mixer				
Contenedor	2.512	1.607,7		4.119,7
Aspa	125,6	102,3		225,6
Tapa Interna	1.607,7			1.607,7
Tapa externa	803,9			803,9
Total				6.757

Nota: El área superficial total de cada equipo se aproximó a números enteros.

Con las áreas totales ya calculadas se procedió a determinar el número de muestras según el plan de muestreo. La tabla 2 resume el procedimiento

Tabla 2. Número de muestras por equipo.

Equipos	Áreas Superficiales (cm²)	Código	Tamaño de la Muestra (n) en (cm²)	Placas de muestreo (25 cm²)	V de Solvente (mL)
Mezclador Artofex	88.739	K	35	2	80
Mezclador Mixer	6.757	I	25	1	60
Encapsuladora SeJong	67.871	K	35	2	80

En la evaluación de los puntos de muestreo de los equipos, se debe considerar los siguientes parámetros: peor ubicación, área superficial del equipo, volumen y tipo de solvente utilizado. De estos parámetros depende también, el método de muestreo empleado.

La zona de muestreo debe cumplir, según lo establece la Guía del PICs del 2001, con por lo menos uno de los siguientes requerimientos:

1. Tener contacto directo con el producto que se está procesando.
2. Ser un área del equipo de difícil acceso.
3. Ser un punto representativo de la superficie del equipo.

Según estos criterios, los puntos establecidos para el muestro se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Puntos de muestreo por equipo.

Equipos	Zonas de Muestreo de Principio Activo Remanente		Zonas de Muestreo Microbiológico
	Método Directo	Método Indirecto	Método Directo
Mezclador Artofex	Parte superior de las Aspas	fondo del estanque	Borde interno de la tapa
	Perímetro de goma de la Tapa		Perímetro Base del Tambor
			Cuerpo del estanque
Mezclador Mixer	Parte superior del aspa	Estanque	Fondo del estanque
			Tapa superior
Encapsuladora SeJong	Plato giratorio	Tolva de alimentación	Plato giratorio
	Cilindro giratorio		Cilindro giratorio

En la figura 1 se muestra el diagrama de los puntos de muestreo del mezclador Artofex, en la figura 2 el diagrama de los puntos de muestreo del mezclador Mixer y así mismo en la figura 3 se muestra el diagrama para la encapsuladora SeJong.

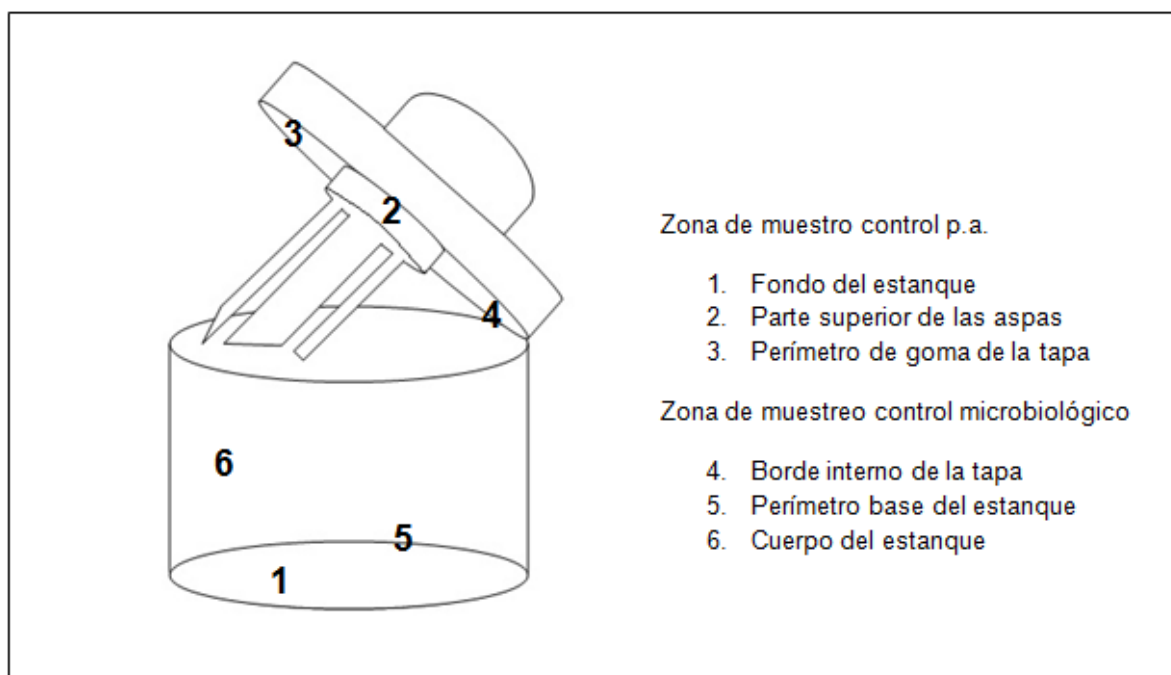


Figura 1. Puntos de muestreo Mezclador Artofex

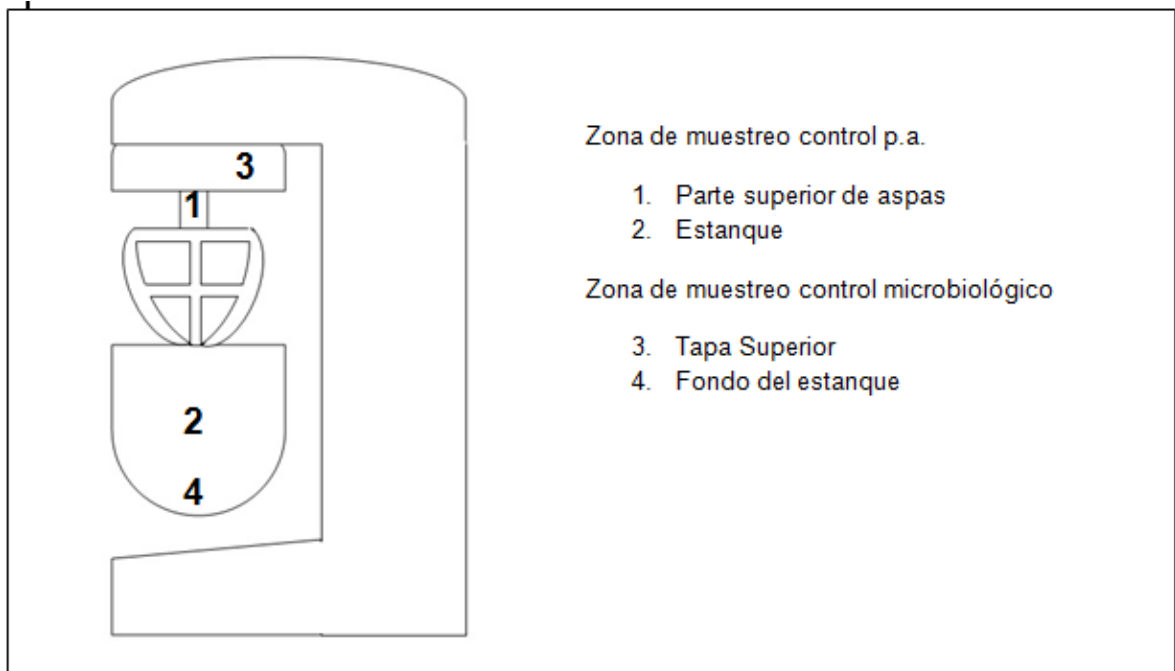


Figura 2. Puntos de muestreo Mezclador Mixer

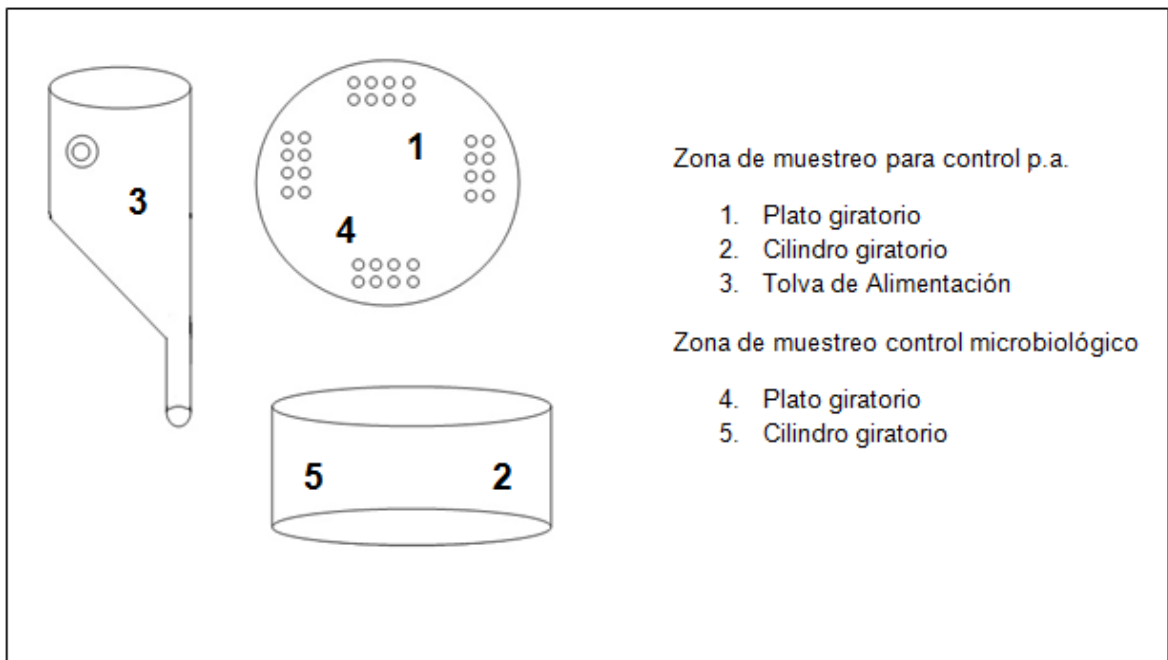


Figura 3. Puntos de muestreo Encapsuladora SeJong

ANEXO 4

ELECCIÓN DEL PRODUCTO PEOR CASO

Knop Laboratorios fabrica una gran gama de productos farmacéuticos en distintas formas farmacéuticas. A menudo, varios de estos productos se elaboran en un mismo equipo lo que implica precauciones especiales para evitar la contaminación cruzada. Para disminuir este riesgo se han establecido procedimientos operativos estándar (P.O.Es) de limpieza y sanitización para los equipos de las distintas secciones de la planta productiva.

El criterio del “peor caso” es ampliamente utilizado para poder validar los procesos de limpieza y sanitización y consiste en dilucidar condiciones que ofrezcan un desafío para el proceso, como por ejemplo productos con estrecho margen terapéutico, elevada potencia biológica y difíciles de limpiar, y que posean materias primas de baja solubilidad en el solvente. Este criterio se ocupa cuando es impracticable validar todos los productos de la empresa. (APIC, 1999 y 2000).

Existen distintas herramienta de planificación de la calidad que de forma sistemática y analítica pretenden identificar y eliminar los problemas potenciales asociados con la fabricación de un producto. Cada empresa tiene la facultad de elegir o crear un sistema de acuerdo a sus requerimientos y experiencia (Barrientos, 2010)

Como medida para la elección del producto “peor caso” para la revalidación de los procesos de limpieza y sanitización se tomó en cuenta los siguientes factores, mencionados por organismos internacionales como la FDA, APIC, HSA, entre otros: solubilidad de los componentes, dificultad de limpieza, toxicidad, potencia, estabilidad y la rotación de la producción de los productos de la sección sólidos. Se le indicó un factor de 1 a 5 a cada propiedad,

aplicando el número más alto a los productos que posean propiedades más críticas.

El factor total será producto de la multiplicación de los factores anteriores, el producto con mayor índice global fue elegido como peor caso.

Solubilidad

Se clasificaron los productos según la solubilidad en agua a temperatura ambiente según los porcentajes de cada componente de la formulación.

Tabla 1. Clasificación de los productos según porcentaje de componentes solubles en agua de la formulación.

Solubilidad	Porcentaje de componentes solubles	Factor asociado a clasificación
Insoluble	0-20	5
Poco soluble	21-40	4
Ligeramente soluble	41-60	3
Soluble	61-80	2
Muy soluble	81-100	1

Dificultad de Limpieza

Este factor es producto de la experiencia de los trabajadores de Knop Laboratorios en cuanto a la facilidad de la limpieza de los equipos. Para ello se aplicó una encuesta la que proporcionó la frecuencia de aparición de productos según su grado de dificultad de limpieza.

Tabla 2. Clasificación de los productos según grado de dificultad de limpieza.

Grado de dificultad	Frecuencia (%)	Factor asociado a la clasificación
Muy Difícil	> 75	5
Difícil	51-75	4
Medio	26-50	3
Fácil	1-25	2
Muy Fácil	Producto no nombrado	1

Efecto Tóxico

Se entiende por tal a cualquier efecto perjudicial que el fármaco ocasiona al individuo (de Cos y Flórez, 1997). Entre más toxico un producto mayor es el riesgo de producir efectos adversos en un individuo por una probable contaminación en los productos subsecuentes. Se clasificó la toxicidad del producto según la dosis máxima diaria y su posibilidad de aparición de reacciones adversas. Como la mayoría de los productos son de origen vegetal, se estimó esta aparición y se clasificaron según el tipo de medicamento, así por ejemplo, productos homeopáticos se consideraron con factor 1.

Tabla 3. Factor de Toxicidad

Toxicidad	Factor Asociado
Muy toxico	5
Toxico	4
Medianamente tóxico	3
Ligeramente tóxico	2
No existen datos producto homeopático	1

Potencia

Actividad terapéutica de un producto farmacéutico para producir un efecto dado, la que se expresa, conforme a la concentración de los principios activos (ISP, 2011). Por lo tanto, Entre menor cantidad de p.a. más potente el fármaco y por ende, a < cantidad de principio activo remanente en el equipo después de la limpieza y sanitización implicaría un mayor riesgo en el producto posterior. Se clasificaron los productos de Knop Laboratorios según la siguiente tabla adaptada de Imtiaz y Syed que detalla las dosis terapéuticas con su índice asociado.

Tabla 4. Factor de Potencia según la Dosis Terapéutica.

Dosis terapéutica (mg)	Factor asociado
≤ 50	5
50 -100	4
101-500	3
≥ 500	2
Homeopático	1

Estabilidad

Los productos farmacéuticos se someten a estudios de estabilidad que determinan el periodo de eficacia del medicamento en determinadas condiciones de almacenamiento. Los fármacos pueden verse afectados por factores ambientales como luz ultravioleta, humedad y temperatura entre otros. Estos pueden generar productos de degradación menos solubles que el original y por ende más difícil de remover. Se clasificaron los productos de acuerdo a su periodo de vigencia según la siguiente tabla.

Tabla 5. Factor de Estabilidad según el Período de Eficacia.

Periodo de eficacia (meses)	Factor
≤ 18	5
$> 18 \text{ y } \leq 24$	4
$>24 \text{ y } \leq 36$	3
$> 36 \text{ y } \leq 48$	2
≥ 48	1

Alta rotación

Se refiere a la cantidad de veces que es fabricado un producto en un período determinado. La siguiente tabla grafica los criterios a utilizados en la clasificación.

Tabla 6. Factor por rotación en la producción

Nivel de producción	Factor asociado
Muy Alto	5
Alto	4
Medio	3
Bajo	2
Muy bajo	1

ANEXO 5

CALIFICACIÓN DEL PERSONAL.

La sección sólidos de Knop Laboratorios cuenta con 10 operarios que desempeñan funciones propias de elaboración de medicamentos. Esta sección cuenta con producción de polvos, cápsulas y comprimidos en equipos en los que se fabrican múltiples productos. Es por esto que contar con personal calificado en los P.O.Es de limpieza y sanitización disminuye al mínimo la posibilidad de contaminación y asegura la integridad de los productos.

Para ello, se capacitó al personal en la importancia y la correcta aplicación de los P.O.Es de limpieza y sanitización de los equipos. Posteriormente, con el propósito de acreditar la calificación se confeccionó una evaluación escrita. Cabe destacar, que los operarios conjuntamente cuentan con capacitaciones periódicas impartidas por la empresa. Por último, la realizada capacitación quedó registrada como una acción preventiva dentro de la empresa.

A continuación, se presenta el formato para la evaluación escrita utilizada en la calificación del personal.

Evaluación Personal de Sección Sólidos.

Knop Laboratorios

Nombre:

Fecha:

Tiempo en la empresa:

Cargo:

I. Marque con una X la alternativa correcta:

1.- Una vez utilizado el equipo, usted:

- a) Espera instrucciones del jefe de producción
- b) Llena y deja junto al equipo la tarjeta de "equipo sucio"
- c) Libera el área.
- d) a y b son correctas.
- e) Todas las anteriores.

2.- Según las Buenas Prácticas de Documentación, usted nunca debe:

- a) Dejar espacios en blanco.
- b) Usar lápiz rojo.
- c) Utilizar papeles para transcribir información
- d) escribir de forma correcta y legible
- e) a, b y c son correctas

3.- Usted utiliza el mezclador Artofex para fabricar Melipass cápsulas, el siguiente producto en la programación es también Melipass cápsulas. Usted:

- a) Realiza una limpieza exhaustiva, o por cambio de producto
- b) No realiza ninguna limpieza, ya que es el mismo producto a fabricar
- c) Realiza una limpieza por cambio de serie
- d) Realiza una limpieza de día lunes
- e) b y c son correctas

4.- Las soluciones utilizadas para limpiar y sanitizar el interior de los equipos son:

- a) Agua potable, Alcohol 96-98%.
- b) Agua potable, Solución 1+1, Alcohol 96-98%
- c) Agua potable, Agua desmineralizada, Alcohol 96-98%
- d) Agua Desmineralizada, Solución 1+1
- e) Ninguna de las anteriores

II. Responda las siguientes preguntas:

1.- ¿Qué significa la sigla GMP?

2.- Defina según su conocimiento el concepto de:

Contaminación cruzada:

Confusión de producto:

Validación:

Limpieza:

Sanitización:

3.- Describa el proceso de limpieza y sanitización por cambio de producto del equipo que utiliza habitualmente. Escriba el nombre del equipo y ponga énfasis en detalles como: tipo de solución que utiliza, cantidad de veces que ocupa dicha solución, utensilios, etc. Ocupe el reverso de la hoja si lo considera necesario.
