



UNIVERSIDAD DE CHILE.
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS.
DEPARTAMENTO DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA.
INDUSTRIA FARMACÉUTICA.

VALIDACIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE LIMPIEZA Y SANITIZACIÓN DE EQUIPOS UTILIZADOS EN LA FABRICACIÓN Y ENVASADO DE PRODUCTOS DEL ÁREA DE LÍQUIDOS-CREMAS EN LA PLANTA FARMACÉUTICA VALMA S.A.

UNIDAD DE PRÁCTICA PROLONGADA PARA OPTAR AL TÍTULO DE QUÍMICO FARMACÉUTICO.

VALERIA MUSALEM PINO

.....
QF. Olosmira Correa Briones.
Profesor supervisor de Práctica.
Ciencia y Tecnología Farmacéutica.
Universidad de Chile.

.....
QF. Cristian Parra Garretón.
Monitor de Práctica.
Jefe de Aseguramiento de Calidad.
Laboratorio Valma S.A.

SANTIAGO, CHILE.

2014

Dedicado a mi madre, Carmen.

*Quién desde pequeña me enseñó la
importancia de tener metas en la vida y
luchar por alcanzarlas.*

*Hoy cumpla unos de mis grandes sueños, y es
gracias a ti.*

AGRADECIMIENTOS.

Al terminar una etapa tan importante en la vida, sólo puedo llegar a una conclusión; Agradezco a Dios por haber guiado mi camino, ahora entiendo que nada es casualidad ni cosa de suerte. Él ha puesto en mi camino las buenas oportunidades y a las personas indicadas...

Agradezco a Carmen Pino, mi madre, quien siempre me inculcó la importancia de estudiar, y con los años, me ayudó a tomar la decisión de entrar a la carrera de Química y Farmacia. En los momentos difíciles fue mi incondicional, sufriendo en las caídas y también alegrándose con cada logro conseguido.

Afortunada me siento de haber conocido a Sebastián Salgado, en tercer año de la carrera. Mi pololo, un pilar fundamental durante estos años. Siempre a mi lado, preocupado de ayudarme y animarme en los momentos difíciles y también disfrutando mis alegrías.

En la universidad también conocí personas que hicieron la carrera más entretenida, quienes me acompañaron estudiando y celebrando.

Gracias a quienes conocí desde el primer día, mis amigas Camila Lagos, Estefanía Montero y Fernanda Lobos. Por distintos motivos, en el camino perdíamos el contacto, pero la amistad sigue intacta. Fueron muy importantes en todo sentido!

Gracias a Viviana Mena, Valentina Madrid, Teresa del Canto, Pamela Camilo, Andrea Campos y Macarena Sepúlveda por las alegrías, apoyo, y buenos consejos.

Me siento contenta por haber conocido personas buenas y que me hicieron disfrutar este proceso, gracias por todo Rodrigo Martínez, Manuela Mondaca y Jorge Jourdain!

Por otra parte, agradezco a Laboratorio Valma por permitirme realizar la práctica prolongada, en especial al Departamento de Aseguramiento de Calidad y quienes trabajan allí, ya que siempre tuvieron buena disposición conmigo. Agradezco a mi monitor de práctica, Cristian Parra, por entregarme las facilidades para terminar de manera óptima mi trabajo y resolver mis dudas y a Karina Catalán, Analista de Validaciones, por compartir sus conocimientos y ayudarme en este trabajo.

Finalmente, agradezco a la Universidad de Chile, mi casa de estudios. Orgullosa me siento de haber estudiado allí, donde me dieron todas las oportunidades posibles y me brindaron las herramientas necesarias para ser una gran profesional.

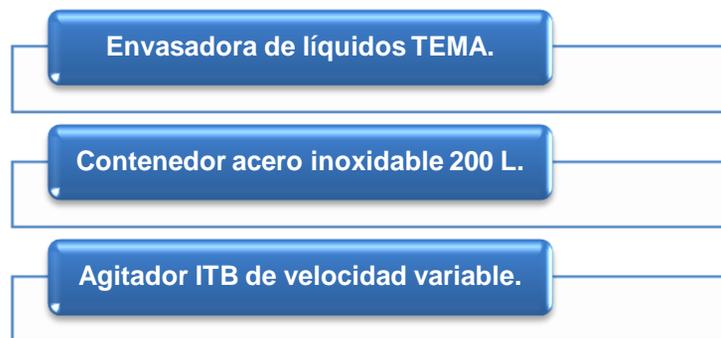
Estos años fueron guiados por grandes profesionales, profesores que nos enseñan lo hermoso de esta carrera. Agradezco profundamente a nuestra profesora, QF Olosmira Correa, quien además de entregarme sus conocimientos, fue muy importante en esta etapa final, alentándome para que el proceso de titulación no fuera un paso complicado.

Gracias a todos, por ser parte de esta meta cumplida!!



RESUMEN.

La Unidad de Práctica se realizó en Laboratorio Valma S.A. en el Departamento de Aseguramiento de Calidad, con el objetivo de realizar la validación de los procedimientos de limpieza y sanitización de los equipos usados en la producción y envasado de líquidos, abarcando los siguientes equipos:



Se analizaron los Procedimientos Operativos Estándar de limpieza y sanitización para los equipos, en los cuales fue necesario realizar algunas modificaciones, luego estos se implementaron, se capacitó a los operarios encargados de limpieza y sanitización y finalmente se validaron.

Previo al proceso de validación, se realizó un análisis de riesgo, considerando todos los productos que se fabrican en cada equipo, con el fin de establecer el producto “peor caso”; evaluando el tamaño del lote, número de lotes por año, dificultad de limpieza, solubilidad, dosis mínima terapéutica y toxicidad. En base a esto, el producto determinado fue Paracetamol Gotas. Sobre este se realizaron todos los ensayos y cálculos necesarios para el establecimiento de límites de aceptación.

Encontrado el producto, se hicieron pruebas analíticas para establecer el porcentaje de recuperación del principio activo, y así determinar el mejor método para tomar las muestras mediante hisopado. Con la información obtenida en este punto, se calculó el límite de aceptación de contaminante en el producto siguiente fabricado en el equipo.

Por otra parte, se hicieron las mediciones necesarias para la elaboración de la curva de calibración, que nos servirá para determinar la presencia de residuos de detergente, utilizando la técnica de conductimetría.

El procedimiento de toma de muestras se realizó en cuatro etapas, estableciéndose técnicas de muestreo y límites para cada una.

Con todos los resultados obtenidos, se elaboraron los respectivos Informes de validación, donde se indicaron las conformidades y no conformidades de cada parámetro evaluado, indicándose en ellos la conclusión final de la validación.

ÍNDICE DE CONTENIDO.

Agradecimientos.....	ii
Resumen.....	iv
Glosario de términos.....	x
Abreviaturas.....	xiii
Reseña del Laboratorio.....	xiv
Introducción.....	1
Marco teórico.....	2
Objetivos.....	4
1. Objetivos.....	4
1.1. Objetivos generales.....	4
1.2. Objetivos específicos.....	4
2. Materiales y métodos.....	5
2.1. Equipos.....	5
2.2. Material de laboratorio.....	5
2.3. Soluciones y reactivos.....	5
3. Metodología.....	6
3.1. Selección del área de trabajo.....	6
3.2. Selección del peor caso.....	6
3.3. Técnica analítica.....	7
3.4. Técnicas de muestreo.....	7
3.4.1. Método directo o hisopado.....	8
3.4.2. Método hisopado microbiológico.....	8
3.4.3. Método indirecto o enjuague.....	9
3.5. Estudios del porcentaje de recuperación.....	9
3.6. Puntos críticos de los equipos.....	11
3.7. Límites de aceptación para los contaminantes.....	11
3.7.1. Principio activo peor caso.....	12
3.7.2. Controles y muestreo de detergente.....	15
3.7.3. Control microbiológico.....	16
3.8. Revisión y actualización de documentación.....	17
3.9. Capacitación a operarios.....	17
4. Verificación de limpieza y sanitización de equipos.....	18
4.1. Verificación de la limpieza por inspección visual.....	18

4.2. Verificación de la limpieza por muestreo por hisopado.....	18
4.3. Verificación de limpieza mediante muestreo por enjuague con solución de extracción.....	19
4.4. Verificación de limpieza por muestreo del agua de enjuague	19
4.5. Verificación de la sanitización.....	20
5. Resultados y discusiones.....	20
5.1. Selección del producto peor caso.....	20
5.3. Técnica analítica.....	22
5.4. Estudios de recuperación.....	22
5.5. Puntos críticos del equipo y técnicas de muestreo.....	24
5.6. Límites de aceptación.....	25
5.6.1. Límites de aceptación p.a. peor caso.....	25
5.6.2. Linealidad del detergente.....	35
5.7 Revisión y actualización de documentación.....	35
5.8. Verificación de la limpieza.....	36
5.8.1 Verificación de la limpieza por inspección visual.....	36
5.8.2. Verificación de la limpieza por muestreo por hisopado.....	37
5.8.3. Verificación de limpieza mediante muestreo por enjuague con solución de extracción.....	42
5.8.4. Verificación de limpieza por muestreo del agua de enjuague.....	44
5.8.5. Verificación de la sanitización.....	46
Conclusiones.....	51
Referencias bibliográficas.....	52
Anexos.	

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS.

Tabla N° 1: Métodos de muestreo de superficies.....	7
Tabla N° 2: Criterio para selección de porcentaje de recuperación.....	11
Tabla N° 3: Características detergente BRIGHT – 2000.....	15
Tabla N° 4: Límites de aceptación de microorganismos.....	16
Tabla N° 5: Análisis de Riesgo 2014 Envasadora de Líquidos TEMA.....	20
Tabla N° 6: Análisis de Riesgo 2014 Contenedor Acero Inoxidable 200 L.....	21
Tabla N° 7: Análisis de Riesgo 2014 Agitador ITB de Velocidad Variable.....	21
Tabla N°8: Límites del parámetro sensibilidad Paracetamol Gotas.....	22
Tabla N° 9: Resultados estudio de recuperación método A.....	23
Tabla N° 10: Resultados estudio de recuperación método B.....	23
Tabla N° 11: Resultados estudio de recuperación método C.....	23
Tabla N° 12: Datos Agitador ITB para el cálculo de límites.....	25
Tabla N° 13: Datos Contenedor 200 L para el cálculo de límites.....	29
Tabla N° 14: Datos TEMA para el cálculo de límites.....	32
Tabla N° 15: Linealidad Detergente Bright 2000.....	35
Tabla N° 16: Pasos a seguir para realizar una limpieza.....	36
Tabla N° 17: Resultado Inspección visual Agitador ITB.....	36
Tabla N° 18: Resultados Inspección visual Contenedor Acero inoxidable 200 L.....	37
Tabla N° 19: Resultados Inspección visual Envasadora de líquidos TEMA.....	37
Tabla N° 19: Resultados Inspección visual Envasadora de líquidos TEMA.....	37
Tabla N° 20: Resultado muestreo por hisopado Agitador ITB de Velocidad Variable. Punto crítico 1.....	38
Tabla N° 21: Resultado muestreo por hisopado Agitador ITB de Velocidad Variable. Punto crítico 2.....	38
Tabla N° 22: Resultado muestreo por hisopado Agitador ITB de Velocidad Variable. Punto crítico 3.....	38
Tabla N° 23: Resultado muestreo por hisopado Agitador ITB de Velocidad Variable. Punto crítico 4.....	39
Tabla N° 24: Resultado muestreo por hisopado Contenedor Acero Inoxidable 200 L. Punto crítico 1.....	39
Tabla N° 25: Resultado muestreo por hisopado Contenedor Acero Inoxidable 200 L. Punto crítico 2.....	39
Tabla N° 26: Resultado muestreo por hisopado Contenedor Acero Inoxidable 200 L. Punto crítico 3.....	40
Tabla N° 27: Resultado muestreo por hisopado Contenedor Acero Inoxidable 200 L. Punto crítico 4.....	40
Tabla N° 28: Resultado muestreo por hisopado TEMA. Punto crítico 1.....	40

Tabla N° 29: Resultado muestreo por hisopado TEMA. Punto crítico 2.....	41
Tabla N° 30: Resultado muestreo por hisopado TEMA. Punto crítico 3.....	41
Tabla N° 31: Resultado muestreo por hisopado TEMA. Punto crítico 4.....	41
Tabla N° 32: Resultado muestreo por hisopado TEMA. Punto crítico 5.....	41
Tabla N° 33: Resultado muestreo por enjuague con solución de extracción Agitador ITB.....	42
Tabla N° 34: Resultado muestreo por enjuague con solución de extracción Contenedor 200 L.....	43
Tabla N° 35: Resultado muestreo por enjuague con solución de extracción TEMA.....	43
Tabla N° 36: Resultado muestreo de agua de enjuague Agitador ITB.....	44
Tabla N° 37: Resultado muestreo de agua de enjuague Contenedor 200 L.....	45
Tabla N° 38: Resultado muestreo de agua de enjuague TEMA.....	45
Tabla N° 39: Recuento de Mesófilos Aeróbicos Agitador ITB.....	46
Tabla N° 40: Recuento de Hongos y Levaduras Agitador ITB.....	47
Tabla N° 41: Recuento de Microorganismos Patógenos Agitador ITB.....	47
Tabla N° 42: Recuento de Mesófilos Aeróbicos Contenedor 200 L.....	48
Tabla N° 43: Recuento de Hongos y Levaduras Contenedor 200 L.....	48
Tabla N° 44: Recuento de Microorganismos Patógenos Contenedor 200L.....	49
Tabla N° 45: Recuento de Mesófilos Aeróbicos TEMA.....	49
Tabla N° 46: Recuento de Hongos y Levaduras TEMA.....	50
Tabla N° 47: Recuento de Microorganismos Patógenos TEMA.....	50
Figura 1: Técnica hisopado microbiológico.....	8
Figura 2: Técnica para realizar hisopado.....	10
Figura 3: Agitador ITB.....	24
Figura 4: Contenedor 200 L.....	24
Figura 5: Envasadora TEMA.....	24

GLOSARIO DE TÉRMINOS.

Agua purificada: Agua usada como excipiente en la formulación de productos farmacéuticos, cumple con las especificaciones establecida en la Farmacopea. Es obtenida utilizando sistemas que incluyen el intercambio iónico, osmosis inversa, destilación, ultra filtración, etc.

Factor de seguridad (SF): Elemento extra agregado en una fórmula que provee protección, ya que el valor otorgado de los cálculos teniendo en cuenta este criterio es considerado como un valor seguro.

Hisopo: Dispositivo con un extremo absorbente, empleado para obtener muestras de superficies irregulares o regulares a fin de establecer un contenido determinado.

Limpieza Completa: Se aplica en los equipos no dedicados (aquellos equipos usados en la fabricación de productos con distintos principios activos) o pasada una determinada cantidad de lotes sucesivos fabricados. En este caso, se debe trasladar el equipo al lavadero correspondiente, desmontar las piezas, eliminar el exceso de producto, lavar minuciosamente con el detergente diluido (según sea el caso), enjuagar con agua potable y finalmente con agua purificada. Sanitizar con alcohol de 70°.

Limpieza Parcial: Se aplica cuando se trata de un equipo dedicado (aquel equipo que se utiliza en la fabricación de productos con un mismo principio activo), o entre lotes sucesivos de un mismo producto en un equipo no dedicado).

Límite de cuantificación (LC): Mínima cantidad de analito presente en la muestra que se puede cuantificar, bajo las condiciones experimentales descritas, con una adecuada precisión y exactitud.

Límite de detección (LD): Mínima cantidad de analito en la muestra que se puede detectar aunque no necesariamente cuantificar bajo dichas condiciones experimentales.

Peor caso: Conjunto de condiciones que abarca los límites superiores e inferiores de un proceso, para parámetros y circunstancias de operación, incluidas en los POE, que tienen la mayor probabilidad de fallar en un producto o proceso al ser comparado con las condiciones ideales.

Plan Maestro de Validación (PMV): Documento que establece un plan de validación global para el proyecto completo y resume el enfoque general a ser usado por el laboratorio para establecer un desempeño adecuado. Éste provee la información del programa de trabajo de validación y define los detalles y el cronograma para el trabajo de validación a ser ejecutado.

Validación: Acción de comprobar y documentar que cualquier proceso, procedimiento o método, conduce efectiva y consistentemente a los resultados esperados.

Procedimiento Operativo Estándar (POE o POS): Documento escrito y autorizado, que otorga instrucciones para ejecutar operaciones generales para un producto o material. Para la validación de limpieza es necesario que cada uno de los documentos que demuestran que los POS de limpieza y sanitización hayan sido validados. Su existencia debe estar asegurada antes de la validación.

Protocolo de validación: Documento que realiza una descripción completa de las actividades que van a ser desarrolladas en una validación, especificando los parámetros que se medirán y cómo se analizarán. También incluye los criterios de aceptación para la aprobación de la validación.

Deben incluir la siguiente información:



Informe de Validación: Documento en el cual se reúnen y sintetizan los registros, resultados y la evaluación de un programa de validación finalizado.

En el caso de la Validación de limpieza y sanitización se debe indicar el estado de Conforme o No conforme de cada una de las verificaciones de limpieza.

Si todas las verificaciones arrojan conformidad de los resultados, se da como aprobada la validación, en caso contrario se deberá buscar el origen del problema y realizar los ajustes necesarios.

ABREVIATURAS.

- √ **FDA:** Food and Drug Administration.
- √ **D.S: Decreto Supremo.**
- √ **GMP:** Good Manufacturing Practice (GMP) o Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) o Prácticas Adecuadas de Fabricación (PAF).
- √ **ISP Ch:** Instituto de Salud Pública de Chile.
- √ **OMS:** Organización Mundial de la Salud; World Health Organization (WHO)
- √ **p.a:** Principio activo.
- √ **ppm:** Partes por millón.
- √ **NC:** No cuantificable.
- √ **ND:** No detectado.
- √ **RSD:** Desviación estandar relativa.
- √ **SD:** Desviación Estandar.
- √ **UFC:** Unidades Formadoras de Colonias; Colony Forming Units (CUF).
- √ **UV:** Ultra violeta.
- √ **X:** Promedio.

RESEÑA DEL LABORATORIO.

Laboratorio Valma comenzó como una pequeña empresa, donde se elaboraban y vendían soluciones por litro y las hierbas se empacaban por kilo.

Fue autorizado por el Servicio de Salud desde el año 1965, y con el transcurrir de los años ha ido creciendo, pero no fue hasta el año 2000, donde se comienza con la fabricación a terceros, lo que permitió incrementar en un 20% la venta. Hoy en día, la empresa se dedica al desarrollo, producción, comercialización y distribución de productos farmacéuticos, suplementos alimentarios y alimentos.

Valma, posee dos plantas productivas:

I) La planta de producción farmacéutica cuenta con autorización del Instituto de Salud Pública de Chile para elaborar medicamentos bajo las normas GMP (Buenas Prácticas de Manufactura). En esta instalación se fabrican líneas de productos que abarcan las siguientes áreas:

- Comprimidos.
- Líquidos (soluciones, jarabes, suspensiones).
- Semisólidos (cremas, emulsiones, pomadas, pastas, geles).
- Supositorios.
- Polvos para reconstitución (sobres).

Además, en forma totalmente independiente, la planta de producción farmacéutica cuenta con dos secciones, para la manufactura y acondicionamiento de:

- Productos parasiticidas de uso humano (champús, cremas, emulsiones)
- Comprimidos de carbón sulfaguanidina.

II) La planta de producción Sesma cuenta con autorización del Seremi de Salud para elaborar una variedad de productos, como suplementos alimentarios, edulcorante y hierbas deshidratadas para infusión.

INTRODUCCIÓN.

En el área de Aseguramiento de Calidad, son las Good Manufacturing Practice/Buenas Prácticas de Manufactura (GMP/BPM) las encargadas de garantizar que un producto se fabrique de manera uniforme y controlada, y están orientadas principalmente a disminuir los riesgos inherentes en cualquier producción farmacéutica de acuerdo a las normas de calidad ⁽¹⁾. Una parte fundamental de las BPM es la validación, estableciendo que cada una de las etapas críticas de un proceso de fabricación debe estar debidamente validada.

Dentro del proceso de manufactura de productos farmacéuticos, la limpieza de equipos es considerada como una etapa crítica, debido a que comúnmente un mismo equipo es utilizado en la fabricación de productos distintos, involucrando un alto riesgo de que se produzca la contaminación cruzada, con residuos del producto anterior (principios activos o excipientes), residuos de agentes de limpieza o con microorganismos. ⁽²⁾

Como criterios de aceptación, se deben incluir especificaciones químicas y microbiológicas, además de contar con los límites de detección y cuantificación de los métodos de análisis, con el fin de evitar la contaminación cruzada de productos, siendo su beneficio más importante la identificación y corrección de los problemas potenciales no detectados, que podrían poner en peligro la seguridad, eficacia y calidad de los productos fabricados en los equipos (evitando residuos del producto fabricado anteriormente y cualquier otro tipo de contaminante, ya sea físico, químico o microbiológico). ⁽³⁾

Dada su política de calidad, Laboratorio Valma realiza continuas calificaciones y validaciones, definidas en su Plan Maestro de Validación, cumpliendo con las normas BPM vigentes. Como parte de esto se debe llevar a cabo la validación de los procedimientos ejecutados en la limpieza de los equipos usados en la fabricación de medicamentos.

MARCO TEORICO.

En la industria farmacéutica existen normativas que buscan garantizar la obtención de un producto de calidad. Estas normativas son conocidas como las BPM . Estas son universales y decisivas en la calidad de los medicamentos. Se definen como el área de Aseguramiento de Calidad que garantiza que los productos se fabriquen de manera uniforme y controlada, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización.⁽⁴⁾

El Decreto Supremo (D.S) N° 435, promulgado en 1981 fue el primer texto legal que exigió en Chile esta normativa. Este documento establece que “los laboratorios farmacéuticos deberán operar bajo las normas BPM. Finalmente en el año 1995, el D.S. N° 1876 estipula que el reglamento que se aplicará en nuestro país, serán las normas BPM de la Organización Mundial de la Salud (OMS), lo cual se reitera actualmente en el D.S N° 3.

Para desarrollar procesos de calidad en la industria farmacéutica, una de las prácticas que se menciona en las guías de las normas, es la validación, que constituye una herramienta que da la certeza de tener un proceso más eficiente.

Es importante que dentro de un laboratorio se establezcan los procesos críticos, que estos sean validados y se califique, a la vez, el equipamiento utilizado, lo cual, queda establecido dentro de un programa de validaciones, que está definido y documentado en un Plan Maestro de Validación (PMV).

En muchos casos, el mismo equipo puede ser utilizado para la fabricación de diferentes productos. Por lo tanto, para evitar la contaminación del producto farmacéutico siguiente, son esenciales los procedimientos adecuados de limpieza y es por esta razón que las BPM incluyen la prevención de contaminación y contaminación cruzada de materiales de partida (materias prima) y productos.⁽⁵⁾

De acuerdo a estas normas, los equipos y utensilios deben ser limpiados, mantenidos y sanitizados a intervalos adecuados, para prevenir mal funcionamiento o contaminación que pudieran alterar la seguridad, identidad, calidad y pureza del producto final.⁽⁶⁾

Por lo tanto, se debe establecer mediante evidencia documentada, que el proceso de limpieza funciona de manera efectiva y reproducible, fundamentado en métodos de limpieza y criterios de aceptación previamente aprobados.

Como ya mencionamos, en la industria farmacéutica un equipo es usado para fabricar diferentes productos, con diferentes p.a., por lo tanto, es necesaria la selección del p.a. peor caso para validar la limpieza.

La correcta realización de la validación de limpieza depende, en gran parte, de la adecuada definición y selección de: parámetros físicos (como concentración de detergente, sanitizantes, números de enjuague, etc.), posible contaminantes a monitorizar, procedimiento de muestreo, límites de aceptación; y selección del peor caso. ⁽⁷⁾

Debido a la búsqueda constante de la calidad, es que los laboratorios farmacéuticos usan las validaciones como una evidencia documentada de la correcta realización de un proceso y la generación de un producto que está dentro de las especificaciones predeterminada.

DESARROLLO.

1. OBJETIVOS.

1.1. OBJETIVOS GENERALES.

✓ Validar los métodos de limpieza utilizados en los equipos pertenecientes al área de líquidos-cremas involucrados en la fabricación y envasado de un determinado producto seleccionado como peor caso, en la planta farmacéutica de VALMA S.A.

1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- ✓ Analizar bibliografía: normas y guías para llevar a cabo la validación y especialmente, la que atañe a validaciones de procedimientos de limpieza.
- ✓ Identificar equipos y procesos en la producción de líquidos-cremas.
- ✓ Conocer el funcionamiento, mantenimiento y limpieza de los equipos del área.
- ✓ Establecer el peor caso de los productos fabricados en el área de Líquidos-Cremas.
- ✓ Comprender los Procedimiento Operativo Estándar (POE/POS) de limpieza relacionados con los equipos a validar y determinar si estos son correctos en relación a lo ejecutado en el área de líquidos-cremas.
- ✓ Capacitar al personal del área para la correcta interpretación y ejecución de los POS involucrados en la limpieza de los equipos, y enfatizar en la importancia de cada etapa.
- ✓ Fijar los límites aceptables y determinar los residuos para los diferentes parámetros a analizar: residuos de detergente, trazas de p.a. peor caso y carga microbiológica.
- ✓ Realizar la validación de limpieza.
- ✓ Elaborar los informes de validación de limpieza de tres lotes de fabricación para los equipos implicados.

2. MATERIALES Y METODOS.

2.1. EQUIPOS:

- Espectrofotómetro UV-Vis modelo 1601 Shimadzu serie: A0175/320041452
- Balanza analítica Sartorius modelo BP210 S - Serie 60213776.
- Conductímetro Hanna Instruments - Modelo: HI98308 - Serie: P 49038
- Baño ultrasonido JIAN modelo: KH7200DB-CNC.

2.2. MATERIAL DE LABORATORIO:

- Termómetro.
- Matraces de aforo.
- Atomizadores para alcohol.
- Hisopos marca Copan® punta rayón.
- Hisopos marca Copan® 920C SRK + 10 mL de solución neutralizante.
- Marco de PVC de 25 cm².
- Placas de acero inoxidable de 25 cm².
- Pipetas volumétricas de distintas medidas.
- Guantes de látex estériles- Mascarillas.
- Tubos de ensayo – vasos precipitados.

2.3. SOLUCIONES Y REACTIVOS:

- Sanitizante: Alcohol 70°.
- Detergente alcalino BRIGHT 2000.
- Estándar secundario Paracetamol.
- NaOH 0,1N ST
- Lote N° 1 Paracetamol Gotas 9760914. Tamaño 160 L. N° de Análisis: 38142-G
- Lote N° 2 Paracetamol Gotas 0571014. Tamaño 160 L. N° de Análisis: 38211-G
- Lote N° 3 Paracetamol Gotas 1761114. Tamaño 160 L. N° de Análisis: 38349-G

3. METODOLOGIA.

Es importante constar con un PMV para otorgar la organización necesaria y establecer todos los elementos involucrados en el proceso ⁽⁹⁾. El laboratorio cuenta con un PMV vigente, el cual se utilizó en este trabajo. Además existen procedimientos de limpieza y sanitización los cuales se actualizaron, en la medida que fue necesario.

3.1. SELECCIÓN DEL ÁREA DE TRABAJO.

La validación de limpieza se realizó según la necesidad de la empresa de documentar y establecer un proceso de limpieza en un área crítica.

El área escogida para validar el POS de limpieza corresponde al área de Líquidos – Cremas (anexo 1) de la planta farmacéutica del laboratorio Valma S.A. En esta, se fabrican 1 a 2 productos diferentes por día, por lo tanto, es necesaria una limpieza que asegure que las trazas del producto elaborado se encuentran dentro de los límites establecidos y que estos no son potenciales riesgos para la salud en el medicamento fabricado subsecuentemente.

Es aquí en donde se realiza la fabricación de productos como Paracetamol Gotas, Pasta Lassar, Deltisan, Gelcaín Gel, Vaselina Líquida, Miel de Bórax, Azul de Metileno, Povidona Yodada, Pomada Salicilada, Violeta de Genciana, Aceite de Ricino y Tintura de Valeriana.

3.2. SELECCIÓN DEL PEOR CASO. ⁽¹⁰⁾ ⁽¹¹⁾

La selección del p.a. peor caso se hizo en base a lo establecido en el Análisis de riesgo año 2014 de VALMA S.A. Este paso es fundamental, ya que se asume que si el equipo queda limpio en las condiciones más desfavorables también quedará limpio en las condiciones más favorables. Además, se establecen los límites de aceptación del contaminante y por ende se verifica la eficacia del procedimiento de limpieza. ⁽¹²⁾

Se revisaron todos los productos que se fabrican en el área seleccionada. Para cada uno de ellos se realizó una búsqueda de los parámetros mencionados en el Anexo 2, en donde se indica además la ponderación otorgada según su valor.

La conclusión de un análisis de riesgo se basa en que luego de evaluar cada producto, aquel que obtenga la mayor ponderación total, será el producto catalogado como peor caso y en base a él se determinan los límites permisibles de limpieza, y se toman las muestras para analizar.

3.3. TÉCNICA ANALÍTICA. ⁽¹³⁾

Previo a realizar una validación de limpieza es necesario contar con la metodología analítica a utilizar, debidamente validada, y principalmente que sea lo suficientemente sensible, es decir, debe tener límites de detección y cuantificación capaces de detectar las trazas de los residuos de contaminantes, conforme a los límites de aceptación previamente determinados.

3.4. TÉCNICAS DE MUESTREO. ⁽¹⁴⁾

El muestreo de superficies es una fase que debió ser analizada y planificada para evitar errores. Para obtener las muestras se usaron técnicas de hisopado (método directo) y técnicas de enjuague (método indirecto), técnicas que son consideradas como complementarias, ya que su combinación permite abarcar la mayor superficie posible. En la Tabla 1 se detalla el método de muestreo a utilizar según el tipo de residuo.

Tabla Nº 1: Métodos de muestreo de superficies.

Contaminante	Método de muestreo
Principio activo	Hisopado
	Enjuague
Detergente	Enjuague
Microorganismos	Hisopado

Una vez obtenido el p.a. peor caso, se analizaron los equipos utilizados en la fabricación del producto que contiene dicho activo y se establecieron los puntos críticos. Para el muestreo de estos puntos se definió un área de 25 cm². Las técnicas de muestreo en función de la accesibilidad y superficie del equipo se describen a continuación:

3.4.1. **MÉTODO DIRECTO O HISOPADO:** Esta técnica permite la recuperación del p.a desde superficies irregulares como bordes internos, esquinas, aspas, etc. El área de muestreo es de 25 cm², delimitada por una plantilla de esa dimensión.

Los pasos a seguir son:

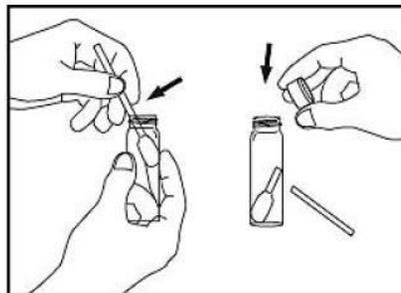
- Precargar el tubo de ensayo con 10 mL de solución de extracción.
- Introducir el hisopo marca Copan® punta rayón en el tubo.
- Realizar el muestreo sobre una superficie del equipo demarcada por un marco de PVC.

3.4.2. **MÉTODO HISOPADO MICROBIOLÓGICO:** Este método es utilizado para la determinación de carga microbiológica para las superficies de los equipos. En este caso, se usa un tubo que contiene solución salina isotónica (SSI) estéril y un hisopo esterilizado.

El muestreo se hace usando hisopos marca Copan® 920C SRK, con 10 mL de solución neutralizante, hisopo patrón con mango de plástico azul, punta de rayón, como se muestra en la Figura 1 y siguiendo las siguientes indicaciones:

- Abrir la bolsa estéril y sacar el hisopo.
- Humedecer el hisopo con la solución.
- Hacer el hisopado sobre la superficie.
- Insertarlo en el tubo que contiene la solución neutralizante, quebrar el aplicador del hisopo, y cerrar.

Figura 1: Técnica hisopado microbiológico. ⁽¹⁵⁾



3.4.3. MÉTODO INDIRECTO O ENJUAGUE: Este método se utilizó para determinar residuos de detergente y de principio activo. Se tomaron muestras del agua purificada del último enjuague, en un matraz Erlenmeyer limpio y seco, con el fin de cuantificar las trazas de detergente aún presente en el equipo y determinar la eficacia de la limpieza. Se llevó a cabo midiendo la conductividad interpolando este resultado en la curva de calibración previamente establecida.

En el caso del arrastre de principio activo, este se realizó con solución de extracción.

3.5. ESTUDIOS DEL PORCENTAJE DE RECUPERACIÓN.

Es un paso fundamental, para verificar si se está extrayendo el contaminante desde la superficie muestreada, si este pasa a la solución de extracción y si se cuantifica de manera adecuada, evitando falsos negativos como resultado.

Se utilizaron tres métodos (A, B y C) para tomar muestras desde la superficie de los equipos mediante la técnica de hisopado, para así determinar el que entregaba un mayor porcentaje de recuperación de paracetamol. El método seleccionado se utilizó para tomar las muestras durante la validación de limpieza.

El procedimiento (en triplicado) que se usó fue el siguiente:

- ✓ Preparar una solución estándar de paracetamol de una concentración de 0,15 mg/mL, según se establece en el parámetro linealidad en la Validación de la Metodología Analítica para el producto.
- ✓ Tomar con pipeta volumétrica 1 mL. de la solución estándar de paracetamol y colocarlo en una superficie de 25 cm², de material similar a la superficie de los equipos.
- ✓ Dejar secar la placa en estufa a 50° C por una hora.
- ✓ Realizar el hisopado mediante tres métodos abarcando los 25 cm² de área de las placas de acero inoxidable.

MÉTODOS PARA LA TOMA DE MUESTRA:

Método A.

Sobre la muestra de la placa metálica de 25 cm² se realiza el hisopado con tórula seca. Una vez terminado el hisopado, introducir la tórula en un tubo rotulado y precargado con 10 mL. de la Solución de extracción, dejar reposar por 30 minutos. Leer la muestra en el Espectrofotómetro UV.

Método B.

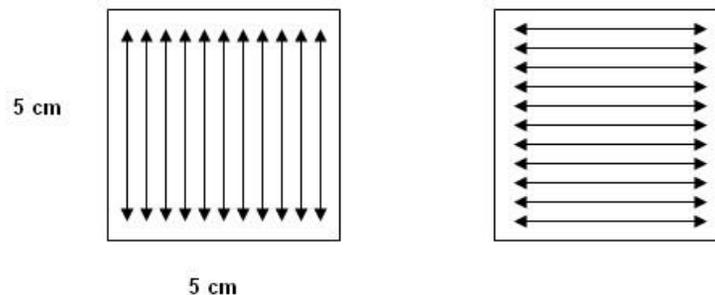
Sobre la muestra de la placa metálica de 25 cm² se realiza el hisopado con la tórula humedecida previamente con Solución de extracción. Una vez terminado el hisopado introducir la tórula en un tubo rotulado y precargado con 10 mL de la Solución de extracción, dejar reposar por 30 minutos. Leer la muestra en el Espectrofotómetro UV.

Método C.

Sobre la muestra de la placa metálica de 25 cm² se realiza el hisopado con tórula seca. Una vez terminado el hisopado se hacen escurrir sobre la punta de la tórula 10 mL. de la solución de extracción, depositándolos en un tubo vacío, previamente rotulado, dejar reposar por 30 minutos. Leer la muestra en el Espectrofotómetro UV.

Para todos los métodos la manera de hacer el hisopado sobre la superficie es la misma frotar el extremo de la tórula rotándola entre los dedos pulgar e índice en dos direcciones como se muestra en la Figura número 2:

Figura 2: Técnica para realizar hisopado.



Es importante destacar que esta determinación no se realizó para las muestras obtenidas por enjuague, ya que se asume que ese método de muestreo arrastra el 100 % del contaminante.

En cuanto al solvente de extracción, se utilizó el solvente indicado en la validación de la metodología analítica, para aseguramos que este es el mejor para realizar la extracción del p.a. El solvente fue solución de NaOH 0,01 N.

En la Tabla número 2, se mencionan los criterios para clasificar el porcentaje de recuperación.

Tabla Nº2: Criterio para selección de porcentaje de recuperación. ⁽¹⁶⁾

% de Recuperación	Criterio
> 80%	Bueno
50%-80%	Aceptable
< 50%	Pobre

Una vez obtenidos los resultados se analizaron para situarlos dentro de un rango de aceptación y establecer que tan representativa es la técnica.

3.6. PUNTOS CRÍTICOS DE LOS EQUIPOS.

El muestreo de la superficie de los equipos debe hacerse en aquellos puntos llamados puntos críticos, es decir, las zonas donde puede ser más difícil la limpieza y por lo tanto presentan mayor probabilidad de acumular contaminante.

Si estos puntos presentan una limpieza aceptable es posible afirmar que la limpieza es aceptable para todo el equipo.

Para determinar estos puntos se realizó una inspección visual del equipo sucio.

3.7. LÍMITES DE ACEPTACIÓN PARA LOS CONTAMINANTES. ^{(17) (18) (19)}

La clave para la efectiva validación de limpieza es determinar cuánto es lo suficientemente limpio, lo cual está determinado por los límites de aceptación para el p.a, el detergente y la carga microbiológica. Los límites deben ser lógicos, prácticos, alcanzables y verificables.

3.7.1. PRINCIPIO ACTIVO PEOR CASO.

Para establecer la cantidad máxima de producto trazador que puede pasar al siguiente producto fabricado, se considera el valor más restrictivo de los criterios mencionados anteriormente, es decir, el valor más bajo. Este valor se denomina Límite en el producto siguiente (L1).

Al mismo tiempo, se requieren otros datos según la técnica de muestreo usada, como la superficie total de contacto entre el producto y el equipo, volumen total de enjuague empleado en el muestreo, área de la superficie a muestrear. El cálculo de los límites se realiza de la siguiente manera:

➤ **Límite en el producto siguiente (L1):**

a) Criterio visual: Es un límite de carácter organoléptico y subjetivo, ya que depende de la capacidad visual del observador, la iluminación del área que se observa, etc.), que indica que no debe detectarse ningún tipo de residuo visible de producto luego de aplicar procedimientos de limpieza.

Está descrito que es posible detectar de 4 a 20 µg de activo/cm² visualmente. Además debe haber ausencia de olores extraños.

Cabe señalar que algunos productos, aun teniendo un nivel residual aceptable según los dos primeros criterios mencionados, pueden presentar residuos visibles sobre los equipos después de la limpieza. Sin embargo, no es apropiado que los residuos sean visibles en los equipos con etiqueta de limpios.

Por lo tanto, se recomienda realizar el procedimiento de limpieza hasta que los residuos no sean visibles.

Este criterio es básico para las BPM, ya que, siempre se debe efectuar un examen organoléptico antes de fabricar el producto siguiente en el equipo.

$$\frac{4 \mu\text{g}}{\text{cm}^2} \times \frac{\text{Superficie del equipo en contacto con el producto (cm}^2\text{)}}{\text{Tamaño de lote mínimo del producto B (g.)}}$$

4 µg * corresponde al valor más restrictivo del criterio visual.

b) Criterio de trazas: Establece que cualquier agente activo podrá estar presente en el producto siguiente hasta un nivel máximo de 10 ppm.

$$\frac{10 \mu\text{g de principio activo A}}{1 \text{ mL de Producto B}} = 10 \text{ ppm}$$

c) Criterio de la dosis: Establece que no más de 0,001 partes de la dosis de cualquier producto aparecerá en la dosis diaria máxima de otro producto B. Este valor se fundamenta en la presencia de tres factores de 10 en la fracción 0,001. El primero está relacionado con la frecuente inactividad de los medicamentos en la fracción 1/10 de la dosis prescrita normalmente, el segundo es un factor de seguridad y el tercero se origina desde la necesidad de robustez en la validación.

Cantidad en mg del p.a. peor caso permitido en el equipo después de la limpieza:

$$(0,001 * I * K) \div J$$

Dónde:

I: Es la menor dosis del p.a. fabricado expresado como mg/día basado en el número de ingredientes activos.

K: Número de unidades de dosis por lote de la mezcla final, del producto B.

J: Es el número máximo de unidades de dosis del producto B tomadas por día.

* El resultado entregado es en mg/lote, hacer la equivalencia necesaria para que este sea en mg/Kg.

➤ **Límite control de superficie y límite de enjuague (L2).**

Este límite fija el valor dependiendo del área superficial del equipo en contacto con el producto y considera el tamaño de lote del producto B, obteniéndose la siguiente ecuación.

El límite calculado depende de la técnica de muestreo.

Para las muestras obtenidas por hisopado:

$$L2 = L1 (\mu\text{g} / \text{mL}) \times \frac{\text{Tamañolote mínimo del Producto B (g)}}{\text{Superficie del equipo en contacto con el producto (cm}^2\text{)}}$$

Para muestras obtenidas por enjuague en $\mu\text{g} / \text{mL}$

$$L2 = L1 (\mu\text{g} / \text{mL}) \times \frac{\text{Tamañolote mínimo del Producto B (g)}}{\text{Volumen del líquido de enjuague (mL)}}$$

➤ **Límite en la muestra a analizar (L3).**

La determinación de los límites de residuo de p.a. (L1) y el p.a. por área de limpieza (L2) no se pueden determinar directamente por el método analítico.

El procedimiento analítico mide el agente activo en solución resultante de la desorción del hisopo. Para la determinación de este valor se debe conocer el área muestreada y el volumen de muestra de desorción del hisopo.

Para muestras de hisopado en $\mu\text{g} / \text{mL}$

$$L3 = L2 (\mu\text{g} / \text{cm}^2) \times \frac{\text{Superficie del equipo muestreada (cm}^2\text{)}}{\text{Volumen del líquido de extracción (mL)}} \times FR$$

Donde FR es el factor de recuperación calculado para el método de hisopado.

Para muestras obtenidas por enjuague en $\mu\text{g} / \text{mL}$

$$L3 = L2 (\mu\text{g} / \text{mL}) \times \frac{\text{Superficie del equipo muestreada por enjuague (cm}^2\text{)}}{\text{Superficie del equipo en contacto con el producto (cm}^2\text{)}}$$

3.7.2 CONTROLES Y MUESTREO DE DETERGENTE. ⁽²⁰⁾

El detergente utilizado en los procedimientos de limpieza es BRIGHT 2000, compuesto alcalino, con alto poder limpiador y baja producción de espuma.

Además evita incrustaciones en sistemas cerrados de limpieza, es soluble en agua y no inflamable. La dilución recomendada para la limpieza de un producto líquido es de 1: 100. En la Tabla número 3, se indican las principales características de este detergente.

Tabla Nº 3: Características detergente BRIGHT – 2000

Estado físico	Líquido
Apariencia y olor	Líquido color rojo con olor a butilglicol
Concentración	35 – 38 %
pH concentrado	13 – 14
Solubilidad	Completamente soluble en agua
Almacenamiento	1 año en condiciones normales

Se hizo una evaluación de la linealidad del detergente, en donde mediante la determinación de conductividad para soluciones detergentes de concentración conocida, se determinó la conductividad de las soluciones más diluidas en relación a la conductividad del agua desionizada utilizada para enjuagar los equipos posterior a un proceso de limpieza.

De esta manera se estableció un estándar de 10 ppm de detergente (mayor dilución) con el fin de asegurar que el procedimiento de limpieza es efectivo, ya que, logra reducir a un nivel aceptable la concentración de detergente en el equipo posterior a la limpieza, siendo este límite, de 10 ppm, el establecido como máxima concentración de detergente que puede haber en el equipo posterior a un procedimiento de limpieza.

Para ello se prepararon soluciones de detergente de concentraciones de 10, 20, 30, 40 y 50 ppm, y para cada dilución se determinó la conductividad.

Una vez establecidos los límites aceptables de detergente, se determinó si la cantidad de enjuagues indicados en el POS, son adecuados para reducir la cantidad de detergente a este valor de 10 ppm.

3.7.3. CONTROL MICROBIOLÓGICO.

Se determinó el recuento total de aerobios presentes en los equipos posterior al procedimiento de limpieza, con el fin de evaluar la efectividad del sanitizante (alcohol 70°) empleado. ⁽²¹⁾

Se definió un área de muestreo para el equipo y se analizó un área de 25 cm² mediante la técnica de hisopado.

Independiente del sistema usado para realizar la limpieza, el control microbiológico debe ser considerado como medida preventiva, ya que es más fácil evitar que eliminar una contaminación microbiológica una vez producida.

Debe existir la evidencia de que el proceso de limpieza y sanitización utilizado, no permite la proliferación microbiana y por lo tanto mantiene controlada la carga biológica.

Con las pruebas de contaminación microbiológica se buscó descartar la presencia más allá de niveles aceptados de Hongos y levaduras y Mesófilos aeróbicos y confirmar la ausencia de *Escherichia Coli*, *Pseudomona Aeruginosa*, *Salmonella Sp*, *Staphylococcus Aureus*.

Los límites de aceptación, para las pruebas microbiológicas, son establecidos según la clasificación del área de fabricación, para el área de líquidos-cremas corresponde a la clase D. Estos los podemos ver en la Tabla número 4:

Tabla N°4: Límites de aceptación de microorganismos. ⁽²²⁾

Microorganismo	Límite de aceptación
Hongos y Levaduras	25 UFC / 25 cm ²
Mesófilos aeróbicos	25 UFC / 25 cm ²
Microorganismos patógenos	Ausencia

3.8. REVISIÓN Y ACTUALIZACIÓN DE DOCUMENTACIÓN.

Se hizo una revisión de toda la documentación involucrada con el fin de corregirla, actualizarla y/o crearla. Es necesario destacar que estos procedimientos son de carácter confidencial, por lo que no se presentan en este trabajo. Esta documentación se resume a continuación:

- POS Metodología Analítica Peor caso.
- POS Limpieza Envasadora de Líquidos TEMA.
- POS Limpieza del Contenedor 200 L.
- POS Limpieza Agitador ITB De Velocidad Variable.
- Protocolo Verificación Detergente Bright-2000.
- Informe Verificación Detergente Bright-2000.
- Protocolo Porcentaje Recuperación Paracetamol Gotas.
- Informe Porcentaje Recuperación Paracetamol Gotas.
- Límites de Limpieza Paracetamol Gotas
- POS Validación de Limpieza.

Para evidenciar los posibles errores en el POS de limpieza, se seleccionó uno de los equipos involucrado en el proceso de validación de limpieza, en este caso fue el Agitador ITB de Velocidad Variable. Este fue lavado con solución detergente, se realizaron los enjuagues establecidos en el POS y se midió la conductividad.

3.9 CAPACITACIÓN A OPERARIOS.

Se realizó una capacitación a los operarios del área de líquidos con el fin de reforzar y asegurar que el procedimiento de limpieza se está ejecutando correctamente y que los cambios realizados en el POS son aplicados. Esto quedó registrado en las actas de capacitación, códigos 082/14 y 084/14 propiedad de VALMA S.A.

4. VERIFICACIÓN DE LIMPIEZA Y SANITIZACIÓN DE EQUIPOS.

Luego de realizar todo el procedimiento previo a la limpieza y recopilar los datos, se comenzó con las toma de muestras de los equipos para verificar la limpieza y sanitización realizada según los respectivos POS.

Para poder abarcar de la mejor manera posible la superficie de los equipos la verificación se realizó utilizando distintos métodos:

4.1. VERIFICACIÓN DE LA LIMPIEZA POR INSPECCIÓN VISUAL: La inspección visual de un equipo que acaba de ser limpiado y sanitizado, es un criterio básico en BPM para aprobar un proceso de limpieza, ya que si una superficie está visualmente sucia, significa que los procedimientos de limpieza no son aceptables. El resultado de la verificación de limpieza por este método será conforme si al realizarla luego de la limpieza del equipo, no se observan restos visibles del producto anterior.

4.2. VERIFICACIÓN DE LA LIMPIEZA POR MUESTREO POR HISOPADO: Método que busca residuos de p.a, Se efectuó según el método seleccionado en la determinación del porcentaje de recuperación de Paracetamol, cuyo procedimiento es el siguiente.

- ✓ Preparar 3 tubos de ensayo precargados con solución de extracción.
- ✓ Realizar el muestreo mediante la técnica de hisopado en los puntos críticos, sobre una superficie de 25 cm² del equipo demarcada por un marco de PVC.
- ✓ Llevar las muestras a Control de Calidad para analizarlas.
- ✓ Reemplazar los datos obtenidos, en la ecuación de la curva de calibración.
- ✓ Comparar con los límites de limpieza y entregar resultados.
- ✓ El resultado será Conforme si la concentración del contaminante en las muestras analizadas no es mayor que los límites de aceptación.

4.3. VERIFICACIÓN DE LIMPIEZA MEDIANTE MUESTREO POR ENJUAGUE CON SOLUCIÓN DE EXTRACCIÓN: El muestreo por la técnica de enjuague, se utiliza como complemento al muestreo por hisopado, ya que es un método que abarca mayor superficie y permite el muestreo en puntos de difícil acceso. Los pasos son:

- ✓ Realizar un enjuague del equipo con la solución de extracción de NaOH 0,01 N.
- ✓ Recoger el líquido en un vaso de precipitado.
- ✓ Llevar las muestras a Control de Calidad para analizarlas.
- ✓ Comparar con los límites de limpieza y entregar resultados de conformidad o no conformidad.
- ✓ El resultado será Conforme si la concentración del contaminante en las muestras analizadas no es mayor que los límites de aceptación.

4.4. VERIFICACIÓN DE LIMPIEZA POR MUESTREO DEL AGUA DE ENJUAGUE: Con este método se pretende descartar la existencia de restos del agente de limpieza usado, siguiendo los siguientes pasos:

- ✓ Verificar que el detergente usado en la limpieza haya sido el correcto.
- ✓ Asegurar que el operario realice el último enjuague con agua purificada, como se establece en los POS de limpieza y sanitización.
- ✓ Tomar muestra del agua de enjuague con un vaso precipitado.
- ✓ Llevar la muestra a Control de Calidad para su análisis
- ✓ Interpolar la conductividad en la curva de calibración obtenida para el detergente.
- ✓ Comparar concentración de detergente con el límite de aceptación y entregar resultados de conformidad o no conformidad.
- ✓ El resultado será Conforme si la concentración encontrada es menor o igual a 10 ppm.

4.5. VERIFICACIÓN DE LA SANITIZACIÓN: Busca comprobar si la sanitización con alcohol al 70% es efectiva en cuanto a la reducción de la carga microbiológica y eliminación de microorganismos patógenos, siguiendo las siguientes indicaciones:

- ✓ Abrir la bolsa estéril, sacar el hisopo y hacer el hisopado sobre la superficie.
- ✓ Insertarlo en el tubo que contiene la solución neutralizante, quebrar el aplicador del hisopo, y cerrar.
- ✓ Enviar las muestras para su análisis a laboratorio externo.

Los resultados, una vez recibidos, se compararon con los límites permitidos según el área.

5. RESULTADOS Y DISCUSIONES.

5.1. SELECCIÓN DEL PRODUCTO PEOR CASO.

En base a la información arrojada por el Análisis de Riesgo, los resultados de la evaluación del p.a. peor caso se detallan en las tablas número 5, 6 y 7, para la envasadora TEMA, el contenedor de 200 L y el Agitador ITB, respectivamente:

Tabla N° 5: Análisis de Riesgo 2014 Envasadora de Líquidos TEMA:

	Área	POND TOTAL
Vaselina Líquida Medicinal	Líquido - crema	20
Paracetamol sol. Gotas 100 mg/mL	Líquido - crema	18
Aceite Ricino Menta	Líquido - crema	18
Miel de Bórax	Líquido - crema	16
Deltisan Emulsión Dérmica	Líquido - crema	15
Aceite Ricino Puro	Líquido - crema	15
Aceite Ricino Frutilla	Líquido - crema	15
Gelcain Gel Bucal 2%	Líquido - crema	13

Tabla N° 6: Análisis de Riesgo 2014 Contenedor Acero Inoxidable 200 L:

	Área	POND TOTAL
Pasta Lassar	Líquido - crema	21
Paracetamol sol. Gotas 100 mg/mL	Líquido - crema	18
Aceite Ricino Puro	Líquido - crema	15

Tabla N° 7: Análisis de Riesgo 2014 Agitador ITB de Velocidad Variable:

	Área	POND TOTAL
Pasta Lassar	Líquido - crema	21
Paracetamol sol. Gotas 100 mg/mL	Líquido - crema	18
Aceite Ricino Menta	Líquido - crema	18
Pomada Salicilada 10%	Líquido - crema	18
Violeta Genciana Sol. Tópica 2%	Líquido - crema	18
Miel de Bórax	Líquido - crema	16
Polividona Yodada 10%	Líquido - crema	16
Deltisan Emulsión Dérmica	Líquido - crema	15
Aceite Ricino Puro	Líquido - crema	15
Aceite Ricino Frutilla	Líquido - crema	15
Alcohol Alcanforado 10%	Líquido - crema	15
Azul de Metileno Sol. 2%	Líquido - crema	15
Tintura Valeriana 20%	Líquido - crema	14
Gelcain Gel Bucal 2%	Líquido - crema	13

Como se puede inferir, según la suma de los parámetros de selección para cada equipo (detallados en los Anexos 6, 7 y 8), el producto seleccionado como peor caso es el Paracetamol gotas 100 mg/mL. Sin ser el producto de mayor ponderación, se selecciona por estar dentro de los de mayor ponderación y su proceso utiliza los tres equipos a evaluar.

Además su metodología de análisis nos permite controlar trazas a niveles menores que con los otros productos de mayor ponderación. Un punto relevante también, es que el Paracetamol Gotas es un producto de uso pediátrico, el cual es un grupo sensible y presenta un alto reporte de problemas de toxicidad hepática.

5.3. TÉCNICA ANALÍTICA.

Laboratorio Valma S.A cuenta con una metodología analítica validada para la valoración de paracetamol gotas 100 mg/mL usando como técnica Espectrofotometría UV cuyos parámetros validados son los mostrados en la Tabla número 8.

Tabla Nº 8: Límites del parámetro sensibilidad Paracetamol Gotas.

Límites	Cantidad (mg/mL)
Límite de Detección	0,00011
Límite de Cuantificación	0,00036

5.4. ESTUDIOS DE RECUPERACIÓN.

Antes de realizar cualquier análisis cuantitativo del principio activo trazador, se realizó un estudio de recuperación, para así comprobar la efectividad del método de muestreo por hisopado utilizado en la determinación de trazas de p.a. El promedio de las áreas obtenidas, es interpolado en la ecuación de la recta determinada para el parámetro de linealidad en la validación de la metodología analítica, utilizada en la valoración de paracetamol.

$$\text{Ecuación de la recta: } y = 71,89x - 0,0123$$

Donde, x= mg de paracetamol recuperados desde la placa y= promedio de la absorbancia medida.

A continuación, en las tablas número 9, 10 11 se muestran los resultados obtenidos para los tres métodos de recuperación

➤ **MÉTODO A:**

Tabla N° 9: Resultados estudio de recuperación método A.

Absorbancia	Promedio	SD	CV	mg Paracetamol Recuperados	mg Paracetamol en la placa	% Recup.
0,2485	0,227	0,02	8,7%	0,0333	0,15	22,2%
0,2205						
0,2106						

➤ **MÉTODO B**

Tabla N° 10: Resultados estudio de recuperación método B.

Absorbancia	Promedio	SD	CV	mg Paracetamol Recuperados	mg Paracetamol en la placa	% Recup.
0,6462	0,653	0,0073	1,1%	0,0925	0.15	61,7%
0,6510						
0,6605						

➤ **MÉTODO C:**

Tabla N° 11: Resultados estudio de recuperación método C.

Absorbancia	Promedio	SD	CV	mg Paracetamol Recuperados	mg Paracetamol en la placa	% Recup.
0,1692	0,1836	0,0125	6,76%	0,0272	0.15	18,1%
0,1912						
0,1904						

En conclusión se elige el método B como el más adecuado para el muestreo de superficies de los equipos, ya que posee el porcentaje de recuperación más alto de entre los tres métodos, un 61,7%, que al mismo tiempo es superior al 50% considerado como aceptable. Con esto además se verifica que el solvente de extracción es el adecuado para la desorción del p.a peor caso, ya que se utilizó

directamente el solvente indicado en la metodología analítica, no realizándose un estudio de solventes, para evitar la manipulación innecesaria de las muestras.

5.5. PUNTOS CRÍTICOS DEL EQUIPO Y TÉCNICAS DE MUESTREO.

Los equipos utilizados, en el proceso de fabricación son el agitador ITB de velocidad variable (Figura 3), y el contenedor de acero inoxidable 200 L (Figura 4). En el proceso de envasado se utiliza la envasadora TEMA (Figura 5).

Estos equipos son los utilizados en la producción de la gran mayoría de los productos que pasan por esta área y, por lo tanto, a los cuales se les validó el procedimiento de limpieza.

Para cada uno de ellos se establecieron puntos de muestreo para determinar por método directo la presencia de p.a., peor caso y control microbiológico (Anexo 3 y 4).

La búsqueda de los puntos críticos en cada equipo se basó en distintos criterios, tales como, dificultad de acceso para los agentes de limpieza y enjuague, complejidad de la limpieza para los operadores, y características de las superficies y material del equipo. Para determinar residuos de detergente y también trazas de p.a se utilizó el método indirecto por enjuague, descrito anteriormente.

En las figuras números 3, 4 y 5 se muestran los equipos involucrados en la validación de limpieza del área líquidos-crema.

Figura 3: Agitador ITB.

Figura 4: Contenedor 200 L.

Figura 5: Envasadora TEMA.

5.6. LÍMITES DE ACEPTACIÓN.

Si bien no existe una guía clara para el establecimiento del límite de limpieza, sólo existen pautas muy generales para la gran cantidad de fármacos y situaciones de producción, se recogen y analizan diferentes criterios para el cálculo y selección del límite aceptable de aceptación del residuo, entre ellos encontramos criterio de la dosis y criterio de las 10 ppm.

5.6.1. LÍMITES DE ACEPTACIÓN P.A. PEOR CASO.

Según lo establecido para los parámetros a evaluar, punto 3.7.1., aplicando las respectivas fórmulas, se obtuvieron los siguientes resultados.

5.6.1.1. AGITADOR ITB:

En la tabla número 12, se muestran los datos utilizados para realizar los cálculos de los límites de aceptación del p.a para el Agitador ITB.

Tabla Nº 12: Datos Agitador ITB para el cálculo de límites.

Superficie del agitador en contacto con el producto: 724,3 cm²

Superficie del equipo muestreada por hisopado: 25 cm²

Superficie del equipo muestreada por enjuague: 724,3 cm²

Tamaño de lote mínimo del producto B : 80 Kg

Factor de Recuperación (FR) : 0,617

Volumen líquido de extracción muestreo por hisopado: 10 mL

Volumen líquido de muestreo por enjuague: 1.000 mL.

Concentración más baja del mercado para el p.a en el producto A : 80 mg

I: Es la menor dosis del p.a. fabricado expresado como mg/día basado en el número de ingredientes activos: 80 mg/día.

K: Número de unidades de dosis por lote de la mezcla final, del producto B: 4000 unidades/lote.

J: Es el número máximo de unidades de dosis del producto B tomadas por día: 1 unidad/día.

a) Criterio Visual.

Luego de una inspección organoléptica no deben existir olores extraños ni debe haber ningún residuo visible en el equipo posterior al procedimiento de limpieza.

$$\frac{4 \mu\text{g}^*}{\text{cm}^2} \times \frac{\text{Superficie del equipo en contacto con el producto (cm}^2\text{)}}{\text{Tamaño de lote mínimo del producto B (g.)}}$$

$$\frac{4 \mu\text{g}}{\text{cm}^2} \times \frac{724,3(\text{cm}^2)}{80.000 (\text{g})} = 0,0362 \text{ ppm}$$

4 μg * corresponde al valor más restrictivo del criterio visual

b) Criterio de la dosis.

Cantidad en mg del p.a. peor caso permitido en el equipo después de la limpieza:

$$0,001 * I * K \div J$$

$$L = 0,001 \times 80 (\text{mg/día}) \times 4000 (\text{unidades/lote}) / 1 (\text{unidad/día})$$

$$L = 320 \text{ mg/lote} \rightarrow L = 0,32 \text{ ppm}$$

(Producto B aceite de ricino puro)

Aplicando el valor de cada componente en la ecuación; L= 320 mg/lote.

Por lo tanto, no más de 0,32 ppm de paracetamol pueden ser encontrados en la superficie total del equipamiento, que está en contacto con el producto, durante su fabricación del siguiente producto.

c) Criterio de las 10 ppm.

$$\frac{10 \mu\text{g de principio activo A}}{1 \text{ mL de Producto B}} = 10 \text{ ppm} \quad \frac{10 \mu\text{g de Paracetamol}}{1 \text{ mL de Producto B}} = 10 \text{ ppm}$$

Una vez calculado L1 según los distintos criterios, se elige el menor valor, que en este caso corresponde al **Criterio Visual** con un valor de **0,0362 ppm**. A partir de este valor se proceden a calcular los valores de L2 y L3.

Cabe destacar que la evaluación de limpieza será mediante los métodos de hisopado y enjuague de la superficie del equipo limpio y sanitizado.

➤ **Cálculo del límite en control de superficie y líquido de enjuague (L2).**

El límite calculado depende del método de muestreo.

Para las muestras obtenidas por hisopado, la ecuación correspondiente en $\mu\text{g} / \text{cm}^2$ es la siguiente:

$$L2 = L1 (\mu\text{g} / \text{mL}) \times \frac{\text{Tamaño lote mínimo del Producto B (g)}}{\text{Superficie del equipo en contacto con el producto (cm}^2\text{)}}$$

$$L2 = 0,0362 (\mu\text{g} / \text{g}) \times \frac{80000 (\text{g})}{724,3 (\text{cm}^2)} = 3,99 (\mu\text{g} / \text{cm}^2)$$

Para muestras obtenidas por enjuague en $\mu\text{g} / \text{mL}$:

$$L2 = L1 (\mu\text{g} / \text{mL}) \times \frac{\text{Tamaño lote mínimo del Producto B (g)}}{\text{Volumen del líquido de enjuague (mL.)}}$$

$$L2 = 0,0362 (\mu\text{g} / \text{g}) \times \frac{80.000 (\text{g})}{1.000 (\text{mL.})} = 2,896 (\mu\text{g} / \text{mL})$$

➤ **Cálculo del límite en la muestra analizada (L3)**

Para muestras de hisopado en $\mu\text{g} / \text{mL}$

$$L3 = L2 (\mu\text{g} / \text{cm}^2) \times \frac{\text{Superficie del equipo muestreada (cm}^2\text{)}}{\text{Volumen del líquido de extracción (mL.)}} \times FR$$

$$L3 = 3,99 (\mu\text{g} / \text{cm}^2) \times \frac{25 (\text{cm}^2)}{10 (\text{mL.})} \times 0,617 = 6,15 (\mu\text{g} / \text{mL})$$

Donde **FR** es el Factor de Recuperación calculado para el hisopado de Paracetamol sobre la placa de acero inoxidable según Informe de Recuperación Paracetamol, CODIGO I – 016/2014.

Para muestras obtenidas por enjuague en $\mu\text{g} / \text{mL}$

$$L3 = L2 (\mu\text{g} / \text{mL}) \times \frac{\text{Superficie del equipo muestreada por enjuague (cm}^2\text{)}}{\text{Superficie del equipo en contacto con el producto (cm}^2\text{)}}$$

$$L3 = 2,896 (\mu\text{g} / \text{mL}) \times \frac{6.450 (\text{cm}^2)}{6.909 (\text{cm}^2)} = 2,70 (\mu\text{g} / \text{mL})$$

Se asume que el líquido de enjuague arrastra el 100 % del contaminante.

Los valores de **Límite en la muestra a analizar (L3)** para las muestras obtenidas por hisopado y enjuague con solvente de extracción, son respectivamente de 0,00615 mg/mL y 0,0027 mg/mL.

Ambos se encuentran sobre el Límite de Cuantificación = 0,00036 mg/mL y Límite de Detección = 0,00011 mg/mL de la Metodología Analítica Validada para la valoración de Paracetamol, según el Reporte de Validación Paracetamol Gotas CODIGO RVMAGR-G12009.

Para la aprobación de la limpieza del Agitador ITB de velocidad variable, las muestras obtenidas por hisopado y por enjuague medidas en el espectrofotómetro no deben contener una concentración de Paracetamol superior **a 0,00615 mg/mL y 0,0027 mg/mL** respectivamente, lo que indica que no pasan más de **0,0362 ppm** (mg del contaminante A en Kg de producto B), como indica el límite de contaminante según el **criterio visual**.

5.6.1.2. CONTENEDOR:

En la tabla número 13, se muestran los datos utilizados para realizar los cálculos de los límites de aceptación del p.a para el Contenedor de 200 L.

Tabla Nº 13: Datos Contenedor 200 Lt para el cálculo de límites.

Superficie del contenedor de acero en contacto con el producto: 19.228,4 cm ²
Superficie del equipo muestreada por hisopado: 25 cm ²
Superficie del equipo muestreada por enjuague: 19.228,4 cm ²
Tamaño de lote mínimo del producto B : 80
Factor de Recuperación (FR): 0,617
Volumen líquido de extracción muestreo por hisopado: 10 mL
Volumen líquido de muestreo por enjuague: 2.000 mL.
Concentración más baja del mercado para el p.a en el producto A: 80 mg
I: Es la menor dosis del p.a. fabricado expresado como mg/día basado en el número de ingredientes activos.
K: Número de unidades de dosis por lote de la mezcla final, del producto B.
J: Es el número máximo de unidades de dosis del producto B tomadas por día.

➤ **Límite en el producto siguiente (L1):**

a) Criterio visual:

$$\frac{4 \mu\text{g}^*}{\text{cm}^2} \times \frac{\text{Superficie del equipo en contacto con el producto (cm}^2\text{)}}{\text{Tamaño de lote mínimo del producto B (g)}}$$

$$\frac{4 \mu\text{g}}{\text{cm}^2} \times \frac{19.228,4(\text{cm}^2)}{80.000 (\text{g})} = 0,961 \text{ ppm}$$

4μg * corresponde al valor más restrictivo del criterio visual

b) Criterio de trazas:

$$\frac{10 \mu\text{g de principio activo A}}{1 \text{ mL de Producto B}} = 10 \text{ ppm} \quad \frac{10 \mu\text{g de Paracetamol}}{1 \text{ mL de PastaLassar}} = 10 \text{ ppm}$$

c) Criterio de la dosis:

Cantidad en mg del p.a. peor caso permitido en el equipo después de la limpieza:

$$0,001 * I * K \div J$$

Dónde:

$$L = 0,001 \times 80 \text{ (mg/día)} \times 4000 \text{ (unidades/lote)} / 1 \text{ (unidad/día)}$$

$$L = 320 \text{ mg/lote} \rightarrow L = 4 \text{ ppm}$$

(Producto B aceite de ricino puro)

Una vez calculado L1 según los distintos criterios, se elige el menor valor, que en este caso corresponde al **Criterio Visual** con un valor de **0,961 ppm**. A partir de este valor se proceden a calcular los valores de L2 y L3. Cabe destacar que la evaluación de limpieza será mediante los métodos de hisopado y enjuague de la superficie del equipo limpio y sanitizado.

➤ **Cálculo del límite en control de superficie y líquido de enjuague (L2).**

El límite calculado depende del método de muestreo.

Para las muestras obtenidas por hisopado, la ecuación correspondiente en $\mu\text{g} / \text{cm}^2$ es la siguiente:

$$L2 = L1 (\mu\text{g} / \text{mL}) \times \frac{\text{Tamaño lote mínimo del Producto B (g)}}{\text{Superficie del equipo en contacto con el producto (cm}^2\text{)}}$$

$$L2 = 0,961 (\mu\text{g} / \text{g}) \times \frac{80000 \text{ (g)}}{19228,4 \text{ (cm}^2\text{)}} = 3,99 (\mu\text{g} / \text{cm}^2)$$

Para muestras obtenidas por enjuague en $\mu\text{g} / \text{mL}$:

$$L2 = L1 (\mu\text{g} / \text{mL}) \times \frac{\text{Tamaño lote mínimo del Producto B (g)}}{\text{Volumen del líquido de enjuague (mL.)}}$$

$$L2 = 0,961 (\mu\text{g} / \text{g}) \times \frac{80.000 \text{ (g)}}{1.000 \text{ (mL.)}} = 76,88 (\mu\text{g} / \text{mL})$$

➤ **Cálculo del límite en la muestra analizada (L3).**

Para muestras de hisopado en $\mu\text{g} / \text{mL}$

$$L3 = L2 (\mu\text{g} / \text{cm}^2) \times \frac{\text{Superficie del equipo muestreada} (\text{cm}^2)}{\text{Volumen del líquido de extracción} (\text{mL})} \times FR$$

$$L3 = 3.99 (\mu\text{g} / \text{cm}^2) \times \frac{25 (\text{cm}^2)}{10 (\text{mL})} \times 0,617 = 6.15 (\mu\text{g} / \text{mL})$$

Donde **FR** es el Factor de Recuperación calculado para el hisopado de Paracetamol sobre la placa de acero inoxidable según Informe de Recuperación Paracetamol, CODIGO I – 016/2014.

Para muestras obtenidas por enjuague en $\mu\text{g} / \text{mL}$

$$L3 = L2 (\mu\text{g} / \text{mL}) \times \frac{\text{Superficie del equipo muestreada por enjuague} (\text{cm}^2)}{\text{Superficie del equipo en contacto con el producto} (\text{cm}^2)}$$

$$L3 = 76,88 (\mu\text{g} / \text{mL}) \times \frac{19228,4 (\text{cm}^2)}{19228,4 (\text{cm}^2)} = 76.88 (\mu\text{g} / \text{mL})$$

Se asume que el líquido de enjuague arrastra el 100 % del contaminante.

Los valores de **Límite en la muestra a analizar (L3)** para las muestras obtenidas por hisopado y enjuague con solvente de extracción, son respectivamente de 0,00615 mg/mL y 0,07688 mg/mL.

Ambos se encuentran sobre el Límite de Cuantificación = 0,00036 mg/mL y Límite de Detección = 0,00011 mg/mL de la Metodología Analítica Validada para la valoración de Paracetamol, según el Reporte de Validación Paracetamol Gotas CODIGO RVMAGR-G12009. Para la aprobación de la limpieza del Agitador ITB de velocidad variable, las muestras obtenidas por hisopado y por enjuague medidas en el espectrofotómetro no deben contener una concentración de Paracetamol superior **a 0,00615 mg/mL y 0,07688 mg/mL** respectivamente, lo que indica que no pasan más de **0,961 ppm** (mg del contaminante A en Kg de producto B), como indica el límite de contaminante según el **criterio visual**.

5.6.1.3. ENVASADORA DE LÍQUIDOS TEMA:

En la tabla número 14, se muestran los datos utilizados para realizar los cálculos de los límites de aceptación del p.a para la envasadora TEMA.

Tabla N° 14: Datos TEMA para el cálculo de límites.

Superficie de la Llenadora de Líquidos TEMA en contacto con el producto: 6.909 cm²

Superficie del equipo muestreada por hisopado: 25 cm²

Superficie del equipo muestreada por enjuague: 6.450 cm² (tolva)

Tamaño de lote mínimo del producto B: 100.000 g

Factor de Recuperación (FR): 0,617

Volumen líquido de extracción muestreo por hisopado: 10 mL

Volumen líquido de muestreo por enjuague: 1.000 mL.

Concentración más baja del mercado para el p.a en el producto A: 80 mg.

I: Es la menor dosis del p.a. fabricado expresado como mg/día basado en el número de ingredientes activos.

K: Número de unidades de dosis por lote de la mezcla final, del producto B.

J: Es el número máximo de unidades de dosis del producto B tomadas por día.

➤ **Límite en el producto siguiente (L1):**

a) Criterio visual:

$$\frac{4 \mu\text{g}^*}{\text{cm}^2} \times \frac{\text{Superficie del equipo en contacto con el producto (cm}^2\text{)}}{\text{Tamaño de lote mínimo del producto B (mg.)}}$$

$$\frac{4 \mu\text{g}}{\text{cm}^2} \times \frac{6.909(\text{cm}^2)}{100.000 (\text{g})} = 0,28 \text{ ppm}$$

4 μg * corresponde al valor más restrictivo del criterio visual.

b) Criterio de trazas:

$$\frac{10 \mu\text{g de principio activo A}}{1 \text{ mL de Producto B}} = 10 \text{ ppm}$$

$$\frac{10 \mu\text{g de Paracetamol}}{1 \text{ mL de Producto B}} = 10 \text{ ppm}$$

c) Criterio de la dosis:

Cantidad en mg del p.a. peor caso permitido en el equipo después de la limpieza:

$$0,001 * I * K \div J$$

Dónde:

$$L = 0,001 \times 100 \text{ (mg/día)} \times 1000 \text{ (unidades/lote)} / 1 \text{ (unidad/día)}$$

$$L = 100 \text{ mg/lote} \rightarrow \mathbf{L = 1,25 \text{ ppm.}}$$

(producto B Gelcaín)

Una vez calculado L1 según los distintos criterios, se elige el menor valor, que en este caso corresponde al **Criterio visual** con un valor de **0,28ppm**. A partir de este valor se proceden a calcular los valores de L2 y L3. Cabe destacar que la evaluación de limpieza será mediante los métodos de hisopado y enjuague de la superficie del equipo limpio y sanitizado.

➤ **Cálculo del límite en control de superficie y líquido de enjuague (L2).**

El límite calculado depende del método de muestreo.

Para las muestras obtenidas por hisopado, la ecuación correspondiente en $\mu\text{g} / \text{cm}^2$ es la siguiente:

$$L2 = L1 (\mu\text{g} / \text{mL}) \times \frac{\text{Tamaño lote mínimo del Producto B (mL)}}{\text{Superficie del equipo en contacto con el producto (cm}^2\text{)}}$$

$$L2 = 0,28 (\mu\text{g} / \text{mL}) \times \frac{100.000 \text{ (mL)}}{6.909 \text{ (cm}^2\text{)}} = 4,05 (\mu\text{g} / \text{cm}^2)$$

Para muestras obtenidas por enjuague en $\mu\text{g} / \text{mL}$:

$$L2 = L1 (\mu\text{g} / \text{mL}) \times \frac{\text{Tamaño lote mínimo del Producto B (mL)}}{\text{Volumen del líquido de enjuague (mL)}}$$

$$L2 = 0,28 (\mu\text{g} / \text{mL}) \times \frac{100.000 \text{ (mg)}}{1.000 \text{ (mL)}} = 28 (\mu\text{g} / \text{mg})$$

➤ **Cálculo del límite en la muestra analizada (L3).**

Para muestras de hisopado en $\mu\text{g} / \text{mL}$

$$L3 = L2 (\mu\text{g} / \text{cm}^2) \times \frac{\text{Superficie del equipo muestreada} (\text{cm}^2)}{\text{Volumen del líquido de extracción} (\text{mL})} \times FR$$

$$L3 = 4,05 (\mu\text{g} / \text{cm}^2) \times \frac{25 (\text{cm}^2)}{10 (\text{mL})} \times 0,617 = 6,25 (\mu\text{g} / \text{mL})$$

Donde **FR** es el Factor de Recuperación calculado para el hisopado de Paracetamol (Paracetamol Gotas) sobre la placa de acero inoxidable según Informe de Recuperación Paracetamol , CODIGO I – 016/2014

Para muestras obtenidas por enjuague en $\mu\text{g} / \text{mL}$

$$L3 = L2 (\mu\text{g} / \text{mL}) \times \frac{\text{Superficie del equipo muestreada por enjuague} (\text{cm}^2)}{\text{Superficie del equipo en contacto con el producto} (\text{cm}^2)}$$

$$L3 = 28 (\mu\text{g} / \text{mL}) \times \frac{6.450 (\text{cm}^2)}{6.909 (\text{cm}^2)} = 26,14 (\mu\text{g} / \text{mL})$$

* Se asume que el líquido de enjuague arrastra el 100 % del contaminante.

Los valores de **Límite en la muestra a analizar (L3)** para las muestras obtenidas por hisopado y enjuague con solvente de extracción, son respectivamente de 0,00625 mg/mL y 0,02614 mg/mL.

Ambos se encuentran sobre el Límite de Cuantificación = 0,00036 mg/mL y Límite de Detección = 0,00011 mg/mL de la Metodología Analítica Validada para la valoración de Paracetamol, según el Reporte de Validación Paracetamol Gotas CODIGO RVMAGR-G12009.

Para la aprobación de la limpieza de la envasadora TEMA, las muestras obtenidas por hisopado y por enjuague medidas en el espectrofotómetro no deben contener una concentración de Paracetamol superior **a 0,00625 mg/mL y 0,02614 mg/mL** respectivamente, lo que indica que no pasan más de **0,28ppm** (mg del contaminante A en Kg de producto B), como indica el límite de contaminante según el **criterio visual**.

5.6.2. CONTROLES DETERGENTE - LINEALIDAD: Como se observa en el Anexo 5, se verifica la proporcionalidad que indica que a medida que baja la concentración de detergente, disminuye en forma lineal la conductividad. Así se establece una linealidad en base a un $r^2 = 0,997$. En la Tabla número 15, se muestran los datos que establecen la linealidad.

Tabla N° 15. Linealidad Detergente Bright 2000.

Ecuación de la recta: $y = 0,188x + 0,696$
Coeficiente de relación $r^2=0,997$

5.7 REVISIÓN Y ACTUALIZACIÓN DE DOCUMENTACIÓN.

Los cambios realizados en la documentación, se realizaron en los POS de limpieza, y están relacionados con la forma de utilizar el detergente y con los enjuagues finales.

Al tomar las muestras de enjuague del equipo seleccionado, quedó en evidencia la presencia de trazas de detergente por sobre el límite establecido. Por ende, fue necesario realizar cambios en los POS de limpieza, para establecer la forma correcta de utilizar el detergente (diluciones de acuerdo al producto presente en el equipo) y el número adecuado de enjuagues, tanto con agua potable como los enjuagues finales con agua purificada.

Mediante la medición de la conductividad de las muestras, se estableció que una cantidad de tres enjuagues con agua potable, y tres enjuagues finales con agua purificada son suficientes para disminuir las trazas de detergente, hasta un nivel aceptable.

En líneas generales, los pasos que se establecieron en los POS de los equipos involucrados en este trabajo, quedan descritos en la Tabla número 16.

Tabla N° 16: Pasos a seguir para realizar una limpieza.

- ✓ Desmontar las piezas móviles del equipo.
- ✓ Trasladar las piezas en un carro al lavadero de planta.
- ✓ Realizar un enjuague con agua potable de cada una de las piezas para retirar restos de producto.
- ✓ Realizar la limpieza de las piezas, con una gasa empapada con la solución de detergente diluido según corresponda.
- ✓ Enjuagar cada pieza con agua potable, al menos tres veces, o hasta no observar residuos de detergente.
- ✓ Realizar tres enjuagues finales a cada pieza con agua purificada.
- ✓ Trasladar las piezas en un carro al lugar donde corresponda utilizar el equipo.
- ✓ Sanitizar cada una de las piezas con solución de alcohol al 70%.
- ✓ No realizar enjuagues luego de la sanitización.
- ✓ Limpiar el resto del equipo rociando sobre la superficie solución de alcohol al 70%.
- ✓ Proceder al armado del equipo.
- ✓ Envolver el equipo en un film plástico transparente.
- ✓ Colocar la etiqueta LIMPIO, solicitar el VºBº al Supervisor.
- ✓ Registrar la limpieza en la bitácora del equipo.

5.8.1 VERIFICACIÓN DE LA LIMPIEZA POR INSPECCIÓN VISUAL.

Una vez puesta en marcha la validación, previo a la toma de cualquier muestra, es primordial realizar una inspección visual. En la validación ningún equipo tenía residuos visibles de producto, detergente o polvo. A continuación, en las tablas números 17, 18 y 19 se señalan los resultados obtenidos en la verificación por inspección visual para cada equipo.

Tabla 17: Resultados Inspección visual Agitador ITB de Velocidad Variable.

Punto crítico	Visiblemente limpio Limpieza 1	Visiblemente limpio Limpieza 2	Visiblemente limpio Limpieza 3
1	Conforme	Conforme	Conforme
2	Conforme	Conforme	Conforme
3	Conforme	Conforme	Conforme
4	Conforme	Conforme	Conforme

Tabla 18: Resultados Inspección visual Contenedor Acero inoxidable 200 L.

Punto crítico	Visiblemente limpio Limpieza 1	Visiblemente limpio Limpieza 2	Visiblemente limpio Limpieza 3
1	Conforme	Conforme	Conforme
2	Conforme	Conforme	Conforme
3	Conforme	Conforme	Conforme
4	Conforme	Conforme	Conforme

Tabla 19: Resultados Inspección visual Envasadora de líquidos TEMA.

Punto crítico	Visiblemente limpio Limpieza 1	Visiblemente limpio Limpieza 2	Visiblemente limpio Limpieza 3
1	Conforme	Conforme	Conforme
2	Conforme	Conforme	Conforme
3	Conforme	Conforme	Conforme
4	Conforme	Conforme	Conforme
5	Conforme	Conforme	Conforme

La inspección visual se evaluó como conforme, ya que las superficies se encontraban visualmente limpias, por lo que los procedimientos de limpieza se consideran como aceptables.

Esta es la primera verificación a realizar, por lo que si las superficies se hubieran encontrado sucias, estaríamos frente a procedimientos de limpieza fuera de control, y no sería posible seguir avanzando.

Al finalizar la inspección visual se procedió a la toma de muestra para cada etapa.

5.8.2. VERIFICACIÓN DE LA LIMPIEZA POR MUESTREO POR HISOPADO:

Para determinar la presencia de p.a peor caso en las muestras, se analizó según la metodología analítica validada del producto seleccionado. Luego del análisis de cada una de las muestras de los tres lotes de paracetamol gotas tomadas desde los tres equipos, podemos decir que ningún punto de muestreo (tanto por hisopado y por enjuague), nos proporcionó valores numéricos para determinar la presencia de trazas de p.a trazador.

En ningún caso esto significa que no existen trazas del p.a, sino que cabe la posibilidad de que las muestras están tan diluidas, es decir, que la concentración sea tan baja, que la técnica validada no es capaz de detectarlas y menos aún, de medirlas. Por lo tanto,

podemos decir que los resultados nos indican que el método de limpieza es adecuado, y no hay riesgo en cuanto a la calidad, seguridad y eficacia del producto. A continuación, se muestran los resultados obtenidos por hisopado y enjuague con solución de extracción en los tres equipos en cuestión.

5.8.2.1. AGITADOR ITB DE VELOCIDAD VARIABLE.

Desde las tablas 20 a la 23, se observan los resultados de la verificación de la limpieza por muestreo por hisopado en el Agitador ITB.

Se pueden observar estas tablas con detalle, en el Anexo 9.

Tabla Nº 20: Resultado muestreo por hisopado Agitador ITB de Velocidad Variable. Punto crítico 1.

Limpieza	\bar{X} Abs.	Resultado mg/mL	L3 mg/mL	Resultado $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	L2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	Resultado ppm	L1 ppm	Conforme/No conforme.
1	NC	--	6,15	--	3,99	--	0,0362	Conforme
2	NC	--	6,15	--	3,99	--	0,0362	Conforme
3	0,0869	0,0138	6,15	0,0089	3,99	0,000081	0,0362	Conforme

Tabla Nº 21: Resultado muestreo por hisopado Agitador ITB de Velocidad Variable. Punto crítico 2.

Limpieza	\bar{X} Abs.	Resultado mg/mL	L3 mg/mL	Resultado $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	L2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	Resultado ppm	L1 ppm	Conforme/No conforme.
1	NC	--	6,15	--	3,99	--	0,000037	Conforme
2	NC	--	6,15	--	3,99	--	0,000037	Conforme
3	0,0778	0,0013	6,15	0,0008	3,99	0,000073	0,000007	Conforme

Tabla Nº 22: Resultado muestreo por hisopado Agitador ITB de Velocidad Variable. Punto crítico 3.

Limpieza	\bar{X} Abs.	Resultado mg/mL	L3 mg/mL	Resultado $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	L2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	Resultado ppm	L1 ppm	Conforme/No conforme.
1	NC	--	6,15	--	3,99	--	0,0362	Conforme
2	NC	--	6,15	--	3,99	--	0,0362	Conforme
3	0,0709	0,0116	6,15	0,0075	3,99	0,000068	0,0362	Conforme

Tabla Nº 23: Resultado muestreo por hisopado Agitador ITB de Velocidad Variable. Punto crítico 4

Limpeza	\bar{X} Abs.	Resultado mg/mL	L3 mg/mL	Resultado $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	L2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	Resultado ppm	L1 ppm	Conforme/No Conforme.
1	NC	--	6,15	--	3,99	--	0,0362	Conforme
2	NC	--	6,15	--	3,99	--	0,0362	Conforme
3	0,0766	0,0124	6,15	0,0080	3,99	0,000072	0,0362	Conforme

Comparando los resultados de los límites encontrados en base a las absorbancias leídas por el Espectrofotómetro UV para las muestras del hisopado en las superficies del Agitador ITB, con los límites establecidos (L1: Límite en el producto siguiente, L2: Límite control de superficie y L3: Límite en la muestra a analizar), es posible decir que estos están conformes, ya que la cantidad de trazas del peor caso es muy baja, lo cual indica que los procedimientos de limpieza son aceptables.

5.8.2.2. CONTENEDOR ACERO INOXIDABLE 200 L.

Desde las tablas 24 a la 27, se observan los resultados de la verificación de la limpieza por muestreo por hisopado en el Contenedor de 200 L.

Tabla Nº 24: Resultado muestreo por hisopado Contenedor Acero Inoxidable 200 L. Punto crítico 1.

Limpeza	\bar{X} Abs.	Resultado mg/mL	L3 mg/mL	Resultado $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	L2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	Resultado ppm	L1 ppm	Conforme/No Conforme.
1	NC	--	6,15	--	3,99	--	0,961	Conforme
2	NC	--	6,15	--	3,99	--	0,961	Conforme
3	NC	--	6,15	--	3,99	--	0,961	Conforme

Tabla Nº 25: Resultado muestreo por hisopado Contenedor Acero Inoxidable 200 L. Punto crítico 2.

Limpeza	\bar{X} Abs.	Resultado mg/mL	L3 mg/mL	Resultado $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	L2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	Resultado ppm	L1 ppm	Conforme/No Conforme.
1	NC	--	6,15	--	3,99	--	0,961	Conforme
2	NC	--	6,15	--	3,99	--	0,961	Conforme
3	NC	--	6,15	--	3,99	--	0,961	Conforme

Tabla Nº 26: Resultado muestreo por hisopado Contenedor Acero Inoxidable 200 L. Punto crítico 3.

Limpieza	\bar{X} Abs.	Resultado mg/mL	L3 mg/mL	Resultado $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	L2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	Resultado ppm	L1 ppm	Conforme/No Conforme.
1	NC	--	6,15	--	3,99	--	0,961	Conforme
2	NC	--	6,15	--	3,99	--	0,961	Conforme
3	0,0650	0,0108	6,15	0,0007	3,99	0,00017	0,961	Conforme

Tabla Nº 27: Resultado muestreo por hisopado Contenedor Acero Inoxidable 200 L. Punto crítico 4

Limpieza	\bar{X} Abs.	Resultado mg/mL	L3 Mg/mL	Resultado $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	L2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	Resultado ppm	L1 ppm	Conforme/No Conforme.
1	NC	--	6,15	--	3,99	--	0,961	Conforme
2	NC	--	6,15	--	3,99	--	0,961	Conforme
3	NC	--	6,15	--	3,99	--	0,961	Conforme

Comparando los resultados de los límites encontrados en base a las absorbancias leídas por el Espectrofotómetro UV para las muestras del hisopado en las superficies del Contenedor, con los límites establecidos (L1: Límite en el producto siguiente, L2: Límite control de superficie y L3: Límite en la muestra a analizar), es posible decir que estos están conformes, ya que la cantidad de trazas del peor caso es muy baja, lo cual indica que los procedimientos de limpieza son aceptables.

5.8.2.3. ENVASADORA DE LÍQUIDOS TEMA.

Desde las tablas 28 a la 32, se observan los resultados de la verificación de la limpieza por muestreo por hisopado en la envasadora TEMA.

Tabla Nº 28: Resultado muestreo por hisopado TEMA. Punto crítico 1.

Limpieza	\bar{X} Abs.	Resultado mg/mL	L3 mg/mL	Resultado $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	L2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	Resultado ppm	L1 ppm	Conforme/No Conforme.
1	NC	--	6,25	--	4,05	--	0,28	Conforme
2	NC	--	6,25	--	4,05	--	0,28	Conforme
3	0,0680	0,0111	6,25	0,0072	4,05	0,00049	0,28	Conforme

Tabla Nº 29: Resultado muestreo por hisopado TEMA. Punto crítico 2.

Limpieza	\bar{X} Abs.	Resultado mg/mL	L3 mg/mL	Resultado $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	L2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	Resultado ppm	L1 ppm	Conforme/No Conforme.
1	NC	--	6,25	--	4,05	--	0,28	Conforme
2	NC	--	6,25	--	4,05	--	0,28	Conforme
3	NC	--	6,25	--	4,05	--	0,28	Conforme

Tabla Nº 30: Resultado muestreo por hisopado TEMA. Punto crítico 3.

Limpieza	\bar{X} Abs.	Resultado mg/mL	L3 mg/mL	Resultado $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	L2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	Resultado ppm	L1 ppm	Conforme/No Conforme.
1	NC	--	6,25	--	4,05	--	0,28	Conforme
2	NC	--	6,25	--	4,05	--	0,28	Conforme
3	NC	--	6,25	--	4,05	--	0,28	Conforme

Tabla Nº 31: Resultado muestreo por hisopado TEMA. Punto crítico 4.

Limpieza	\bar{X} Abs.	Resultado mg/mL	L3 mg/mL	Resultado $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	L2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	Resultado ppm	L1 ppm	Conforme/No Conforme.
1	NC	--	6,25	--	4,05	--	0,28	Conforme
2	NC	--	6,25	--	4,05	--	0,28	Conforme
3	NC	--	6,25	--	4,05	--	0,28	Conforme

Tabla Nº 32: Resultado muestreo por hisopado TEMA. Punto crítico 5

Limpieza	\bar{X} Abs.	Resultado mg/mL	L3 mg/mL	Resultado $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	L2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	Resultado ppm	L1 ppm	Conforme/No Conforme.
1	NC	--	6,25	--	4,05	--	0,28	Conforme
2	NC	--	6,25	--	4,05	--	0,28	Conforme
3	NC	--	6,25	--	4,05	--	0,28	Conforme

Comparando los resultados de los límites encontrados en base a las absorbancias leídas por el Espectrofotómetro UV para las muestras del hisopado en las superficies de la envasadora de líquidos TEMA, con los límites establecidos (L1: Límite en el producto siguiente, L2: Límite control de superficie y L3: Límite en la muestra a analizar), es posible decir que estos están conformes, ya que la cantidad de trazas del peor caso es muy baja, lo cual indica que los procedimientos de limpieza son aceptables.

5.9.3. VERIFICACIÓN DE LIMPIEZA MEDIANTE MUESTREO POR ENJUAGUE CON SOLUCIÓN DE EXTRACCIÓN:

En las tablas números 33, 34 y 35 se observan los resultados del muestreo por enjuague en los tres equipos.

Se pueden observar estas tablas con detalle, en el Anexo 10.

5.9.3.1. AGITADOR ITB DE VELOCIDAD VARIABLE.

Tabla N° 33: Resultado muestreo por enjuague con solución de extracción Agitador ITB.

Limpieza	Muestra	\bar{x} Abs.	Resultado mg/mL	L3 Mg/mL	Resultado $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	L2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	Resultado ppm	L1 ppm	Conforme / No conforme
1	Aspa 1	NC	--	2,7	--	2,986	--	0,032	Conforme
1	Aspa 2	NC	--	2,7	--	2,986	--	0,032	Conforme
1	Vástago	NC	--	2,7	--	2,986	--	0,032	Conforme
2	Aspa 1	NC	--	2,7	--	2,986	--	0,032	Conforme
2	Aspa 2	NC	--	2,7	--	2,986	--	0,032	Conforme
2	Vástago	NC	--	2,7	--	2,986	--	0,032	Conforme
3	Aspa 1	NC	--	2,7	--	2,986	--	0,032	Conforme
3	Aspa 2	NC	--	2,7	--	2,986	--	0,032	Conforme
3	Vástago	NC	--	2,7	--	2,986	--	0,032	Conforme

Comparando los resultados de los límites encontrados en base a las absorbancias leídas por el Espectrofotómetro UV para las muestras de enjuague con solución de extracción (complementaria a la técnica de hisopado) en el Agitador ITB, con los límites establecidos (L1: Límite en el producto siguiente, L2: Límite de enjuague y L3: Límite en la muestra a analizar), es posible decir que estos están conformes, lo cual indica que los procedimientos de limpieza son aceptables, ya que la cantidad de trazas del peor caso es muy baja.

5.9.3.2. CONTENEDOR ACERO INOXIDABLE 200 L.

Tabla Nº 34: Resultado muestreo por enjuague con solución de extracción Contenedor 200 L.

LIMPIEZA	\bar{X} Abs.	Resultado mg/mL	L3 mg/mL	Resultado $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	L2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	Resultado ppm	L1 ppm	Conforme/No Conforme.
1	NC	--	38,44	--	38,44	--	0,961	Conforme
2	NC	--	38,44	--	38,44	--	0,961	Conforme
3	NC	--	38,44	--	38,44	--	0,961	Conforme

Comparando los resultados de los límites encontrados en base a las absorbancias leídas por el Espectrofotómetro UV para las muestras de enjuague con solución de extracción (complementaria a la técnica de hisopado) en el Contenedor, con los límites establecidos (L1: Límite en el producto siguiente, L2: Límite de enjuague y L3: Límite en la muestra a analizar), es posible decir que estos están conformes, lo cual indica que los procedimientos de limpieza son aceptables, ya que la cantidad de trazas del peor caso es muy baja.

5.9.3.3. ENVASADORA DE LÍQUIDOS TEMA.

Tabla Nº 35: Resultado muestreo por enjuague con solución de extracción TEMA.

Limpieza TOLVA	\bar{X} Abs.	Resultado mg/mL	L3 mg/mL	Resultado $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	L2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	Resultado ppm	L1 ppm	Conforme/No Conforme.
1	NC	--	26,14	--	28	--	0,28	Conforme
2	NC	--	26,14	--	28	--	0,28	Conforme
3	NC	--	26,14	--	28	--	0,28	Conforme

Comparando los resultados de los límites encontrados en base a las absorbancias leídas por el Espectrofotómetro UV para las muestras de enjuague con solución de extracción (complementaria a la técnica de hisopado) en la envasadora de líquidos TEMA, con los límites establecidos (L1: Límite en el producto siguiente, L2: Límite de enjuague y L3: Límite en la muestra a analizar), es posible decir que estos están conformes, lo cual indica que los procedimientos de limpieza son aceptables, ya que la cantidad de trazas del peor caso es muy baja.

5.9.4. VERIFICACIÓN DE LIMPIEZA POR MUESTREO DEL AGUA DE ENJUAGUE:

Los valores obtenidos para las muestras, evidencian que si realizamos tres enjuagues finales con agua purificada, se obtienen valores de concentración menores al límite establecido. Para el detergente, se acordó tomar como referencia el límite establecido por la OMS de 10 ppm, dado que, este también es considerando un contaminante.

De esta manera, podemos asegurar que no quedan residuos significativos de detergente.

En el Anexo 11, se ven los resultados en detalle de esta sección.

5.9.4.1. AGITADOR ITB DE VELOCIDAD VARIABLE.

En las tablas números 36, 37 y 38, vemos los resultados para la verificación del muestreo por enjuague con agua purificada.

Tabla N° 36: Resultado muestreo de agua de enjuague Agitador ITB.

Limpieza	Muestra enjuague	\bar{X} Conductividad.	ppm	Límite ppm	Conforme / No conforme
1	Aspa 1	0,7	0,02	10	Conforme
1	Aspa 2	0,8	0,55	10	Conforme
1	Vástago	0,8	0,55	10	Conforme
2	Aspa 1	0,9	1,09	10	Conforme
2	Aspa 2	1	1,62	10	Conforme
2	Vástago	1,1	2,15	10	Conforme
3	Aspa 1	0,4	0	10	Conforme
3	Aspa 2	0,6	0	10	Conforme
3	Vástago	0,5	0	10	Conforme

Comparando los resultados en base a las conductividades para las muestras de enjuague con agua purificada, tomadas desde el último enjuague del Agitador ITB, con el límite establecido de 10 ppm, vemos que estos son conformes, lo cual indica que los procedimientos de limpieza son aceptables, ya que la cantidad residuos de detergente que queda en el equipo es muy baja.

5.9.4.2. CONTENEDOR ACERO INOXIDABLE 200 L.

Tabla N° 37: Resultado muestreo de agua de enjuague Contenedor 200 L.

Limpieza	\bar{X} Conductividad.	ppm	Límite ppm	Conforme / No conforme
1	0,8	0,55	10	Conforme
2	0,2	0	10	Conforme
3	0,7	0,02	10	Conforme

Comparando los resultados en base a las conductividades para las muestras de enjuague con agua purificada, tomadas desde el último enjuague del Contenedor, con el límite establecido de 10 ppm, vemos que estos son conformes, lo cual indica que los procedimientos de limpieza son aceptables, ya que la cantidad residuos de detergente que queda en el equipo es muy baja.

5.9.4.3. ENVASADORA DE LÍQUIDOS TEMA.

Tabla N° 38: Resultado muestreo de agua de enjuague TEMA.

Limpieza	Muestra enjuague	\bar{X} Conductividad.	ppm	Límite ppm	Conforme / No conforme
1	Tolva	1,2	2,7	10	Conforme
1	Cuadrado	0,7	0,02	10	Conforme
1	Pistón	1	1,62	10	Conforme
2	Tolva	0,7	0,02	10	Conforme
2	Cuadrado	0,4	0	10	Conforme
2	Pistón	0,8	0,55	10	Conforme
3	Tolva	0,9	1,09	10	Conforme
3	Cuadrado	0,6	0	10	Conforme
3	Pistón	0,8	0,55	10	Conforme

Comparando los resultados en base a las conductividades para las muestras de enjuague con agua purificada, tomadas desde el último enjuague de la envasadora de líquidos TEMA, con el límite establecido de 10 ppm, vemos que estos son conformes, lo cual indica que los procedimientos de limpieza son aceptables, ya que la cantidad residuos de detergente que queda en el equipo es muy baja.

5.9.5. VERIFICACIÓN DE LA SANITIZACIÓN:

Como último paso, se procedió a completar la última etapa, la sanitización del equipo con alcohol de 70°, el cual es rociado por todas partes de los equipos, dejando que este se evapore por completo a temperatura ambiente, antes de tomar las muestras. Luego de esto, se realizó el muestreo para el conteo microbiológico.

Los resultados obtenidos de cada uno de los puntos muestreados por hisopado con solución salina al 0,9% cumplen con los límites establecidos por la OMS para una habitación de grado D (100.000), habitación del área limpia donde se realizan las etapas menos críticas en la fabricación de productos farmacéuticos, para lo cual se estipula que debe ser menos a 25 UFC/25 cm².

Por lo tanto, los resultados microbiológicos indican que no hay crecimiento bacteriano, asegurando equipos limpios para el proceso de fabricación y envase de paracetamol gotas.

5.9.5.1. AGITADOR ITB VELOCIDAD VARIABLE.

Desde la tabla número 39 hasta la tabla número 47, se observan los resultados de la verificación de la sanitización.

Tabla Nº 39: Recuento de Mesófilos Aeróbicos Agitador ITB.

Lote	Punto Crítico	Resultado UFC/mL	Resultado UFC/25	Límite UFC/25	Conforme/No
1	1	<1,0	<1,0	25	Conforme
	2	<1,0	<1,0	25	Conforme
	3	<1,0	<1,0	25	Conforme
	4	<1,0	<1,0	25	Conforme
2	1	<1,0	<1,0	25	Conforme
	2	<1,0	<1,0	25	Conforme
	3	<1,0	<1,0	25	Conforme
	4	<1,0	<1,0	25	Conforme
3	1	<1,0	<1,0	25	Conforme
	2	<1,0	<1,0	25	Conforme
	3	<1,0	<1,0	25	Conforme
	4	<1,0	<1,0	25	Conforme

Tabla N° 40: Recuento de Hongos y Levaduras Agitador ITB.

Lote	Punto Crítico	Resultado UFC/mL	Resultado UFC/25	Límite UFC/25	Conforme/No
1	1	<1,0	<1,0	25	Conforme
	2	<1,0	<1,0	25	Conforme
	3	<1,0	<1,0	25	Conforme
	4	<1,0	<1,0	25	Conforme
2	1	<1,0	<1,0	25	Conforme
	2	<1,0	<1,0	25	Conforme
	3	<1,0	<1,0	25	Conforme
	4	<1,0	<1,0	25	Conforme
3	1	<1,0	<1,0	25	Conforme
	2	<1,0	<1,0	25	Conforme
	3	<1,0	<1,0	25	Conforme
	4	<1,0	<1,0	25	Conforme

Tabla N° 41: Recuento de Microorganismos Patógenos (*E. Coli*, *Salmonella Sp*, *P. Aeruginosa*, *S. Aureus*) Agitador.

Lote	Punto Crítico	Resultado Ausencia/Prese	Límite	Conforme/
1	1	Ausencia	Ausencia	Conforme
	2	Ausencia	Ausencia	Conforme
	3	Ausencia	Ausencia	Conforme
	4	Ausencia	Ausencia	Conforme
2	1	Ausencia	Ausencia	Conforme
	2	Ausencia	Ausencia	Conforme
	3	Ausencia	Ausencia	Conforme
	4	Ausencia	Ausencia	Conforme
3	1	Ausencia	Ausencia	Conforme
	2	Ausencia	Ausencia	Conforme
	3	Ausencia	Ausencia	Conforme
	4	Ausencia	Ausencia	Conforme

En base a los resultados encontrados luego de realizar la sanitización con alcohol al 70%, vemos que este procedimiento es efectivo en cuanto a la reducción de la carga microbiológica y eliminación de microorganismos patógenos en las superficies muestreadas mediante hisopado en el Agitador ITB.

5.9.5.2. CONTENEDOR ACERO INOXIDABLE 200 L.

Tabla N° 42: Recuento de Mesófilos Aeróbicos Contenedor 200 L.

Lot e	Punto Crítico	Resultad o UFC/mL	Result ado UFC/25	Limit e UFC/25	Conform e/ No
1	1	<1,0	<1,0	25	Conforme
	2	<1,0	<1,0	25	Conforme
	3	<1,0	<1,0	25	Conforme
	4	<1,0	<1,0	25	Conforme
2	1	<1,0	<1,0	25	Conforme
	2	<1,0	<1,0	25	Conforme
	3	<1,0	<1,0	25	Conforme
	4	<1,0	<1,0	25	Conforme
3	1	<1,0	<1,0	25	Conforme
	2	<1,0	<1,0	25	Conforme
	3	<1,0	<1,0	25	Conforme
	4	<1,0	<1,0	25	Conforme

Tabla N° 43: Recuento de Hongos y Levaduras Contenedor 200 L.

Lot e	Punto Crítico	Resultad o UFC/mL	Result ado UFC/25	Limit e UFC/25	Conform e/ No
1	1	<1,0	<1,0	25	Conforme
	2	<1,0	<1,0	25	Conforme
	3	<1,0	<1,0	25	Conforme
	4	<1,0	<1,0	25	Conforme
2	1	<1,0	<1,0	25	Conforme
	2	<1,0	<1,0	25	Conforme
	3	<1,0	<1,0	25	Conforme
	4	<1,0	<1,0	25	Conforme
3	1	<1,0	<1,0	25	Conforme
	2	<1,0	<1,0	25	Conforme
	3	<1,0	<1,0	25	Conforme
	4	<1,0	<1,0	25	Conforme

Tabla Nº 44: Recuento de Microorganismos Patógenos (*E. Coli*, *Salmonella Sp*, *P. Aeruginosa*, *S. Aureus*) Contenedor 200L.

Lote	Punto Crítico	Resultado Ausencia/Prese	Límite	Conforme/
1	1	Ausencia	Ausencia	Conforme
	2	Ausencia	Ausencia	Conforme
	3	Ausencia	Ausencia	Conforme
	4	Ausencia	Ausencia	Conforme
2	1	Ausencia	Ausencia	Conforme
	2	Ausencia	Ausencia	Conforme
	3	Ausencia	Ausencia	Conforme
	4	Ausencia	Ausencia	Conforme
3	1	Ausencia	Ausencia	Conforme
	2	Ausencia	Ausencia	Conforme
	3	Ausencia	Ausencia	Conforme
	4	Ausencia	Ausencia	Conforme

En base a los resultados encontrados luego de realizar la sanitización con alcohol al 70%, vemos que este procedimiento es efectivo en cuanto a la reducción de la carga microbiológica y eliminación de microorganismos patógenos en las superficies muestreadas mediante hisopado en el Contenedor.

5.9.5.3. ENVASADORA DE LÍQUIDOS TEMA.

Tabla Nº 45: Recuento de Mesófilos Aeróbicos TEMA.

Lot e	Punto Crítico	Resultad o UFC/mL	Result ado UFC/25	Limit e UFC/25	Conform e/ No
1	1	<1,0	<1,0	25	Conforme
	2	<1,0	<1,0	25	Conforme
	3	<1,0	<1,0	25	Conforme
	4	<1,0	<1,0	25	Conforme
2	1	<1,0	<1,0	25	Conforme
	2	<1,0	<1,0	25	Conforme
	3	<1,0	<1,0	25	Conforme
	4	<1,0	<1,0	25	Conforme
3	1	<1,0	<1,0	25	Conforme
	2	<1,0	<1,0	25	Conforme
	3	<1,0	<1,0	25	Conforme
	4	<1,0	<1,0	25	Conforme

Tabla N° 46: Recuento de Hongos y Levaduras TEMA.

Lot e	Punto Crítico	Resultad o UFC/mL	Result ado UFC/25	Limit e UFC/25	Conform e/ No
1	1	<1,0	<1,0	25	Conforme
	2	<1,0	<1,0	25	Conforme
	3	<1,0	<1,0	25	Conforme
	4	<1,0	<1,0	25	Conforme
2	1	<1,0	<1,0	25	Conforme
	2	<1,0	<1,0	25	Conforme
	3	<1,0	<1,0	25	Conforme
	4	<1,0	<1,0	25	Conforme
3	1	<1,0	<1,0	25	Conforme
	2	<1,0	<1,0	25	Conforme
	3	<1,0	<1,0	25	Conforme
	4	<1,0	<1,0	25	Conforme

Tabla N° 47: Recuento de Microorganismos Patógenos (*E. Coli*, *Salmonella Sp*, *P. Aeruginosa*, *S. Aureus*) TEMA.

Lote	Punto Crítico	Resultado Ausencia/Prese	Limit e	Confor me/
1	1	Ausencia	Ausencia	Conforme
	2	Ausencia	Ausencia	Conforme
	3	Ausencia	Ausencia	Conforme
	4	Ausencia	Ausencia	Conforme
2	1	Ausencia	Ausencia	Conforme
	2	Ausencia	Ausencia	Conforme
	3	Ausencia	Ausencia	Conforme
	4	Ausencia	Ausencia	Conforme
3	1	Ausencia	Ausencia	Conforme
	2	Ausencia	Ausencia	Conforme
	3	Ausencia	Ausencia	Conforme
	4	Ausencia	Ausencia	Conforme

En base a los resultados encontrados luego de realizar la sanitización con alcohol al 70%, vemos que este procedimiento es efectivo en cuanto a la reducción de la carga microbiológica y eliminación de microorganismos patógenos en las superficies muestreadas mediante hisopado en la envasadora de líquidos TEMA.

CONCLUSIONES.

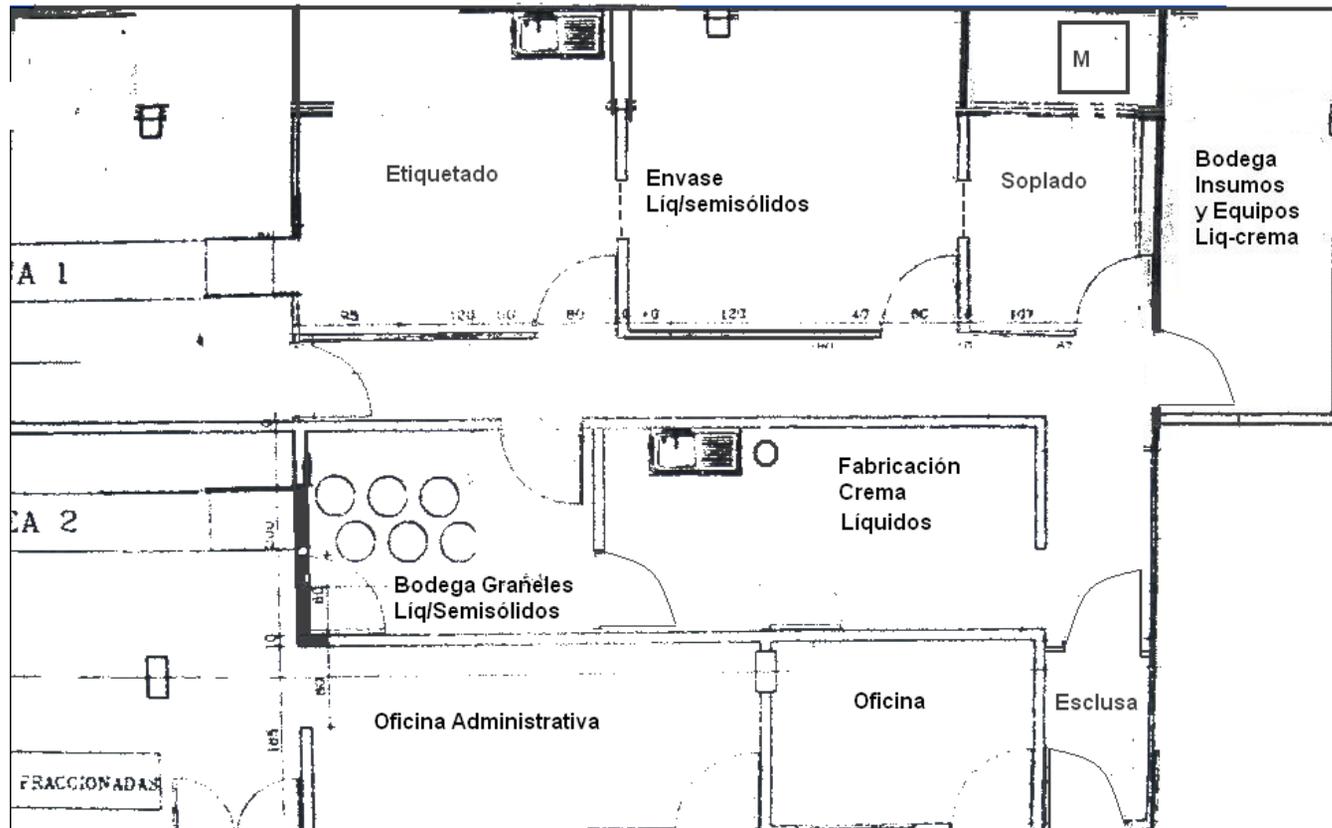
- ✓ Se estableció el peor caso de los productos que pasan por los equipos del área de Líquidos, correspondiente a Paracetamol Gotas.
 - ✓ Se actualizaron los POS de limpieza para cada uno de los equipos escogidos para realizar la validación de limpieza.
 - ✓ Se realizó una capacitación a los operarios de cada uno de los equipos a evaluar, para asegurar su correcta interpretación del procedimiento de limpieza y la importancia de cada etapa, especialmente en cuanto a la forma de utilizar el detergente, y cantidad y tipos de enjuagues necesarios para una correcta limpieza.
 - ✓ Se fijaron los límites de aceptación para cada parámetro medido; residuos de detergente, trazas de p.a. peor caso y carga microbiológica.
 - ✓ Se confeccionó un protocolo de validación de limpieza para cada equipo, en donde se indica cada paso a realizar y la metodología a utilizar.
 - ✓ Se logró validar satisfactoriamente los POS de limpieza y sanitización, tanto del agitador ITB de velocidad variable, el Contenedor de acero inoxidable de 200 L, y la Envasadora de líquidos TEMA, pertenecientes al área de Líquidos, es decir, en base a los resultados de las mediciones en tres lotes, para estos tres equipos, decimos que estos cumplen con las características asociadas al proceso de validación.
 - ✓ Se validó el procedimiento de limpieza de los equipos implicados en la fabricación y envasado del peor caso seleccionado en el área de Líquidos de la planta farmacéutica
- VALMA S.A.

REFERENCIAS BIBIOGRÁFICAS.

1. R. Salazar, "Cualificación y Validación, Elementos Básicos de la Calidad y Productividad", 2° Ed, Barcelona. 70p.
2. K. Dashora, D. Singh, Swarnlata Saraf and S. Saraf , "Validation - The Essential Quality Assurance Tool For Pharma Industries" <<http://pharmaceuticalvalidation.blogspot.com/2010/02/validation-essential-quality-assurance.html>> [fecha de consulta: 13.08.14]
3. D. Le blanc, "Validated Cleaning Technologies for Pharmaceutical Manufacturing", <<http://es.scribd.com/doc/60712309/Validated-Cleaning-Technologies-for-Pharmaceutical-Manufacturing>>, [Fecha de consulta: 30.08.14]
4. R. Salazar, "Cualificación y Validación, Elementos Básicos de la Calidad y Productividad", 2° Ed, Barcelona. 71p.
5. S. Lakshmana Prabu, "Cleaning validation and its importance in Pharmaceutical Industry". Pharma Times - Vol 42 - N° 07 – Julio 2010.
6. APIC, "Guidance on Aspects of Cleaning Validation in Active Pharmaceutical Ingredient Plants". <http://apic.cefic.org/pub/APIC_Cleaning_Validation_2014.pdf>. [Fecha de consulta: 26.09.14]
7. R. Salazar, "Cualificación y Validación, Elementos Básicos de la Calidad y Productividad", 2° Ed, Barcelona. 682p.
8. ISPCH. "Guía de Inspección de GMP para la Industria de Productos Farmacéuticos". Capítulo 1: Validación.
9. OMS. "Guía de la OMS sobre los requisitos de las prácticas adecuadas de fabricación". Segunda parte: Validación. Ginebra 1998.
10. APIC, "Guidance on Aspects of Cleaning Validation in Active Pharmaceutical Ingredient Plants". <http://apic.cefic.org/pub/APIC_Cleaning_Validation_2014.pdf>. [Fecha de consulta: 30.09.14]
11. Dhole Amol, Belokar Pankaj, Rathi Gulshan." An Overview on Cleaning Validation of Api Manufacturing Plants". <<http://www.ijprd.com/AN%20OVERVIEW%20ON%20CLEANING%20VALIDATION%20OF%20API%20MANUFACTURING%20PLANTS.pdf>>. [Fecha de consulta: 16.11.14]
12. R. Salazar, "Cualificación y Validación, Elementos Básicos de la Calidad y Productividad" 2° Ed, Barcelona. 682p.
13. USP 30, "Validación de Métodos Farmacopeicos".
14. R. Salazar, "Cualificación y Validación, Elementos Básicos de la Calidad y Productividad" 2° Ed, Barcelona. 698p.
15. V. Sepúlveda. (2012). "Validación del Procedimiento de Limpieza de Equipos del Área de Granulados en la Planta Farmacéutica Farminustria S.A.". Internado presentado como parte de los requisitos para optar al Título de Químico Farmacéutico. Universidad Austral de Chile.
16. M.J. Shifflet and M. Shapiro (2002), "Development of Analytical Methods to Accurately and Precisely Determine Residual Active Pharmaceutical Ingredients and Cleaning Agents on Pharmaceutical Surfaces". Am. Pharm. Rev.
17. FDA. "Guide to Inspection of validation of clearing processes. Division of Field Investigations". Office fo Regional Operations. Office of Regulatory Affaire. July, 1993. <http://www.fda.gov/ora/inspect_ref/igs/valid.html>. [Fecha de consulta: 20.10.14]
18. Adaris María López Marzo¹ y Rosalba Alejandra Pierre Marzo², "Establecimiento del límite aceptable para el residuo de limpieza en los equipos de producción de la industria farmacéutica". Universidad de la Habana. Rev. Cubana Farm 2005; 39 (3).
19. R. Salazar, "Cualificación y Validación, Elementos Básicos de la Calidad y Productividad" 2° Ed, Barcelona. 699p.
20. R. Salazar, "Cualificación y Validación, Elementos Básicos de la Calidad y Productividad" 2° Ed, Barcelona. 696p.
21. Gerald McDonnell¹ and A. Denver Russell². "Antiseptics and Disinfectants: Activity, Action, and Resistance". <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC88911/>>. [Fecha de consulta: 27.10.14]
22. R. Salazar, "Cualificación y Validación, Elementos Básicos de la Calidad y Productividad" 2° Ed, Barcelona. 706p.

ANEXOS.

ANEXO 1: Selección del Área de Trabajo. Plano Planta Farmacéutica Valma.



ANEXO Nº 2: Parámetros y ponderaciones de un análisis de riesgo.

PARÁMETRO	RANGO	PONDERACIÓN
TAMAÑO DE LOTE	0 – 100	1
	101 – 150	2
	151 – 200	3
	201 – 300	4
	≥ 301	5
Nº DE LOTES AL AÑO	0 – 25	1
	26 – 50	2
	51 – 100	3
	101 – 200	4
	≥ 201	5
UNIDADES / AÑO	< 100.000	1
	100.000 – 1.000.000	2
	1.000.000 – 5.000.000	3
	5.000.000 – 10.000.000	4
	> 10.000.000	5
DIFICULTAD DE LIMPIEZA	Muy fácil	1
	Fácil	2
	Normal	3
	Difícil	4
	Muy difícil	5
SOLUBILIDAD	Muy soluble	1
	Soluble	2
	Moderadamente soluble	3
	Insoluble	4
	Muy insoluble	5
DOSIS TERAPÉUTICA MÍNIMA	> 1.000 mg o tópico	1
	100 – 1000 mg	2
	10 – 99 mg	3
	1 – 9 mg	4
	< 1 mg	5
TOXICIDAD PRINCIPIO ACTIVO	Prácticamente no tóxico >15.000 mg/Kg	1
	Muy poco tóxico 5.000 a 15.000 mg/Kg	2
	Moderadamente tóxico 500 a 5.000 mg/Kg	3
	Muy tóxico 50 a 500 mg/Kg	4
	Extremadamente tóxico < 50 mg/Kg	5

ANEXO 3: Puntos Críticos Toma de Muestra Hisopado, Trazas de P.A.

1. AGITADOR ITB DE VELOCIDAD VARIABLE.



PUNTO CRÍTICO 3: Vástago.

PUNTO CRÍTICO 1: Aspa 1.

PUNTO CRÍTICO 2: Aspa



PUNTO CRÍTICO 4: Buje Aspa,

2. CONTENEDOR ACERO INOXIDABLE 200 LT.



PUNTO CRÍTICO 1: Pared contenedor, arriba.

PUNTO CRÍTICO 2: Pared contenedor, abajo.

PUNTO CRÍTICO 3: Fondo contenedor.

PUNTO CRÍTICO 4: Borde contenedor.

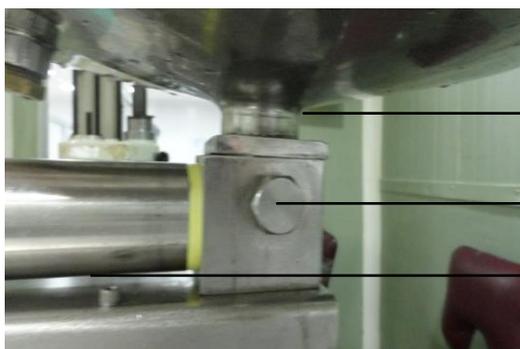
3. ENVASADORA DE LÍQUIDOS TEMA.



PUNTO CRÍTICO 1: Pared tolva.

PUNTO CRÍTICO 2: Pliegue Pared tolva.

PUNTO CRÍTICO 3: Fondo Tolva.



PUNTO CRÍTICO 3: Fondo Tolva.

PUNTO CRÍTICO 4: Cuadrado.

PUNTO CRÍTICO 5: Pistón.



PUNTO CRÍTICO 4: Cuadrado.



PUNTO CRÍTICO 5: Pistón.

ANEXO 4: Puntos Críticos Toma de Muestra Microbiológico.

1. AGITADOR ITB DE VELOCIDAD VARIABLE.



PUNTO CRÍTICO 3:

PUNTO CRÍTICO 1: Aspa

PUNTO CRÍTICO 2: Aspa



PUNTO CRÍTICO 4: Orificio Aspa,

2. CONTENEDOR ACERO INOXIDABLE 200 LT.



PUNTO CRÍTICO 1:tapa
contenedor



PUNTO CRÍTICO 2: Pared
contenedor, abajo.

PUNTO CRÍTICO 3: Fondo
contenedor.

PUNTO CRÍTICO 4: Borde
contenedor.

3. ENVASADORA DE LÍQUIDOS TEMA.



PUNTO CRÍTICO 1: Pliegue
Pared tolva.

PUNTO CRÍTICO 2: Fondo
Tolva.



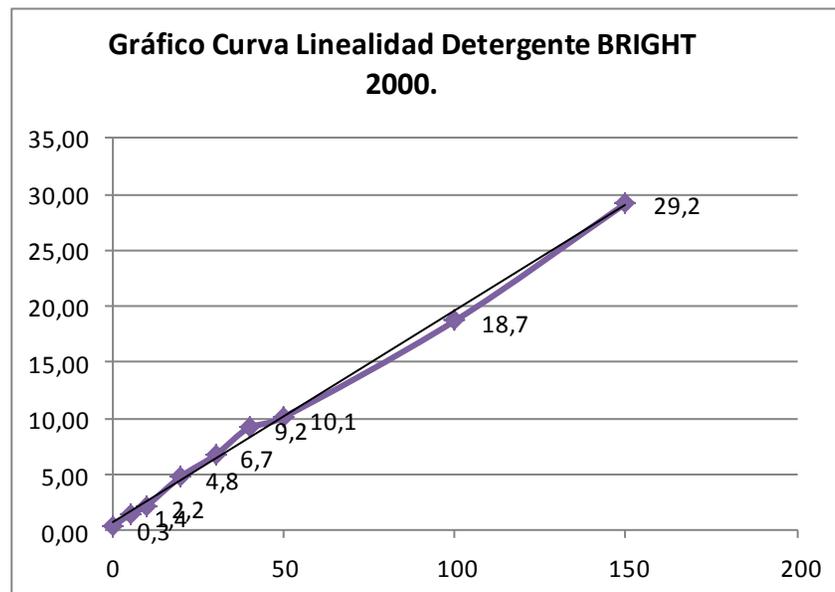
PUNTO CRÍTICO 3: Pistón.



PUNTO CRÍTICO 4: Cuadrado.

ANEXO 5: Linealidad Detergente Bright 2000.

SOLUCIÓN	ML DETERGENTE/ ML SOLUCIÓN	CONCENTRACIÓN PPM (X)	CONDUCTIVIDAD US/CM	PROMEDIO (Y)	RSD
Blanco	0	0	0,3	0,3	0,051
			0,2		
			0,4		
1	0,0000165	5	1,4	1,4	0,017
			1,5		
			1,4		
2	0,000033	10	2,2	2,2	0,049
			1,1		
			2,2		
3	0,000099	20	4,8	4,8	0,018
			4,8		
			4,7		
4	0,000165	30	6,8	6,7	0,012
			6,7		
			,7		
5	0,00033	40	9,2	9,2	0,0071
			9,1		
			9,2		
6	0,000495	50	10,1	10,1	0
			10,1		
			10,1		
7	0,00066	100	18,7	18,7	0,0059
			18,7		
			18,6		
8	0,000825	150	29,2	29,2	0,0022
			29,1		
			29,2		



Donde el eje X corresponde a la concentración de detergente en ppm y el eje Y a la conductividad en uS/cm.

Ecuación de la Recta: $y = 0,188x + 0,696$
Coefficiente de Relación $r^2=0,997$

ANEXO 6: Análisis de Riesgo 2014 Líquidos Cremas: Agitador ITB de Velocidad Variable.

	Tamaño lote	Pond Tam Lote	Nº Lotes 2012	Pond Nº Lote	Unidad/año	Pond Unid/año	Dificultad Limpieza	Pond Dif Limp	Solubilidad	Pond Solub	Dosis mínima terapéutica	Pond Dmin	Toxicidad	Pond Tox	POND TOTAL
Pasta Lassar	150 Kg	2	108	4	540.000	2	Muy Dificil	5	Insoluble en agua	4	Tópico	1	630 mg/kg	3	21
Paracetamol sol. Gotas 100 mg/mL	160 L	3	42	2	402.694	2	Normal	3	Soluble	2	100 mg	2	285,71 mg/kg	4	18
Aceite Ricino Menta	80 Kg	1	6	1	9.600	1	Dificil	4	Insoluble en agua	4	2 mg	4	1000 mg/kg	3	18
Pomada Salicilada 10%	125 Kg	2	30	2	150.000	2	Muy Dificil	5	Moderadamente soluble	3	Tópico	1	500 mg/kg	3	18
Violeta Genciana Sol. Tópica 2%	100 Kg	1	0	1	0	1	Muy Dificil	5	Soluble	2	5 mg	4	460 mg/kg	4	18
Miel de Bórax	200 Kg	3	11	1	22.000	1	Dificil	4	Soluble	2	Tópico	1	214,28 mg/kg	4	16
Polividona Yodada 10%	100 Kg	1	4	1	4.000	1	Muy Dificil	5	Soluble	2	Tópico	1	48,57 mg/kg	5	16
Deltisan Emulsión Dérmica	140 Kg	2	8	1	32.000	1	Muy Dificil	5	Insoluble	4	Tópico	1	N/A	1	15
Aceite Ricino Puro	80 Kg	1	9	1	7.200	1	Dificil	4	Insoluble en agua	4	2000 mg	1	1000 mg/kg	3	15
Aceite Ricino Frutilla	80 Kg	1	9	1	7.200	1	Dificil	4	Insoluble en agua	4	2000 mg	1	1000 mg/kg	3	15
Alcohol Alcanforado 10%	110 L	2	2	1	2.200	1	Normal	3	Moderadamente soluble	3	Tópico	1	50 mg/kg	4	15
Azul de Metileno Sol. 2%	100 Kg	2	8	1	8.000	1	Dificil	4	Soluble	2	Tópico	1	400 mg/kg	4	15
Tintura Valeriana 20%	120 L	2	4	1	4.800	1	Dificil	4	Muy soluble	1	45 mg	3	N/A	2	14
Gelcain Gel Bucal 2%	100 Kg	1	6	1	6.000	1	Normal	3	Muy soluble	1	Tópico	1	5 mg/kg	5	13

ANEXO 7: Análisis de Riesgo 2014 Líquidos Crema: Contenedor Acero Inoxidable 200 Lt.

	Tamaño lote	Pond Tam Lote	Nº Lotes 2012	Pond Nº Lote	Unidad/año	Pond Unid/año	Dificultad Limpieza	Pond Dif Limp	Solubilidad	Pond Solub	Dosis mínima terapéutica	Pond Dmin	Toxicidad	Pond Tox	POND TOTAL
Pasta Lassar	150 Kg	2	108	4	540.000	2	Muy Díficil	5	Insoluble en agua	4	Tópico	1	630 mg/kg	3	21
Paracetamol sol. Gotas 100 mg/mL	160 L	3	42	2	402.694	2	Normal	3	Soluble	2	100 mg	2	285,71 mg/kg	4	18
Aceite Ricino Puro	80 Kg	1	9	1	7.200	1	Díficil	4	Insoluble en agua	4	2000 mg	1	1000 mg/kg	3	15

ANEXO 8: Análisis de Riesgo 2014 Líquidos Cremas: Envasadora de Líquidos TEMA.

	Tamaño lote	Pond Tam Lote	Nº Lotes 2012	Pond Nº Lote	Unidad/año	Pond Unid/año	Dificultad Limpieza	Pond Dif Limp	Solubilidad	Pond Solub	Dosis mínima terapéutica	Pond Dmin	Toxicidad	Pond Tox	POND TOTAL
Vaselina Líquida Medicinal	1600 L	5	50	2	400.000	2	Difícil	4	Insoluble	4	8.54 gr	1	12600 mg/kg	2	20
Paracetamol sol. Gotas 100 mg/mL	160 L	3	42	2	402.694	2	Normal	3	Soluble	2	100 mg	2	285,71 mg/kg	4	18
Aceite Ricino Menta	80 Kg	1	6	1	9.600	1	Difícil	4	Insoluble en agua	4	2 mg	4	1000 mg/kg	3	18
Miel de Bórax	200 Kg	3	11	1	22.000	1	Difícil	4	Soluble	2	Tópico	1	214,28 mg/kg	4	16
Deltisan Emulsión Dérmica	140 Kg	2	8	1	32.000	1	Muy Difícil	5	Insoluble	4	Tópico	1	N/A	1	15
Aceite Ricino Puro	80 Kg	1	9	1	7.200	1	Difícil	4	Insoluble en agua	4	2000 mg	1	1000 mg/kg	3	15
Aceite Ricino Frutilla	80 Kg	1	9	1	7.200	1	Difícil	4	Insoluble en agua	4	2000 mg	1	1000 mg/kg	3	15
Gelcain Gel Bucal 2%	100 Kg	1	6	1	6.000	1	Normal	3	Muy soluble	1	Tópico	1	5 mg/kg	5	13

ANEXO N° 9. Resultados Verificación de la Limpieza por Muestreo por Hisopado.

➤ AGITADOR ITB DE VELOCIDAD VARIABLE.

Tabla N° 20: Resultado muestreo por hisopado Agitador ITB de Velocidad Variable. Punto crítico 1.

PUNTO CRITICO 1 – ASPA 1.										
Limpieza	Absorbancia	Promedio	RSD%	Resultado mg/mL	L3 mg/mL	Resultado µg/cm2	L2 µg/cm2	Resultado ppm	L1 ppm	Conforme / No conforme
1	ND	0,0436	0,32	0,0078	6,15	0,0051	3,99	0,000046	0,0362	Conforme
	<u>0,0437</u>									
	<u>0,0435</u>									
2	0,0264	0,0265	0,22	0,0054	6,15	0,0035	3,99	0,000032	0,0362	Conforme
	<u>0,0265</u>									
	<u>0,0265</u>									
3	0,0870	0,0869	0,07	0,0138	6,15	0,0089	3,99	0,000081	0,0362	Conforme
	<u>0,0869</u>									
	<u>0,0869</u>									

Tabla N° 21: Resultado muestreo por hisopado Agitador ITB de Velocidad Variable. Punto crítico 2.

PUNTO CRITICO 2- ASPA 2.										
Limpieza	Absorbancia	Promedio	RSD%	Resultado mg/mL	L3 mg/mL	Resultado µg/cm2	L2 µg/cm2	Resultado ppm	L1 ppm	Conforme / No conforme
1	ND	0,0337	----	0,0064	6,15	0,0041	3,99	0,000037	0,0362	Conforme
	0,0337									
	ND									
2	0,0337	0,0334	1,27	0,0064	6,15	0,0041	3,99	0,000037	0,0362	Conforme
	0,0331									
	ND									
3	0,0781	0,0778	0,39	0,0013	6,15	0,0008	3,99	0,000007	0,0362	Conforme
	0,0778									
	0,0775									

Tabla N° 22: Resultado muestreo por hisopado Agitador ITB de Velocidad Variable. Punto crítico 3.

PUNTO CRITICO 3 – VÁSTAGO.										
Limpieza	Absorbancia	Promedio	RSD%	Resultado mg/mL	L3 mg/mL	Resultado µg/cm2	L2 µg/cm2	Resultado ppm	L1 ppm	Conforme / No conforme
1	0,0344	0,0346	0,76	0,0065	6,15	0,0042	3,99	0,000038	0,0362	Conforme
	0,0345									
	0,0349									
2	0,0396	0,0394	0,89	0,0072	6,15	0,0047	3,99	0,000043	0,0362	Conforme
	ND									
	0,0391									
3	0,0710	0,0709	0,141	0,0116	6,15	0,0075	3,99	0,000068	0,0362	Conforme
	0,0709									
	0,0708									

Tabla N° 23: Resultado muestreo por hisopado Agitador ITB de Velocidad Variable. Punto crítico 4.

PUNTO CRITICO 4 – BUJE ASPA.										
Limpieza	Absorbancia	Promedio	RSD%	Resultado mg/mL	L3 mg/mL	Resultado µg/cm2	L2 µg/cm2	Resultado ppm	L1 ppm	Conforme / No conforme
1	0,0485	0,0478	2,22	0,0084	6,15	0,0054	3,99	0,000049	0,0362	Conforme
	0,0470									
	ND									
2	0,0450	0,0442	4,23	0,0079	6,15	0,0051	3,99	0,000046	0,0362	Conforme
	0,0455									
	0,0420									
3	0,0773	0,0766	0,794	0,0124	6,15	0,0080	3,99	0,000072	0,0362	Conforme
	0,0762									
	0,0763									

➤ **CONTENEDOR ACERO INOXIDABLE 200 LT.**

Tabla N° 24: Resultado muestreo por hisopado Contenedor Acero Inoxidable 200 Lt. Punto crítico 1.

PUNTO CRITICO 1 – PARED DEL CONTENEDOR ARRIBA.										
Limpieza	Absorbancia	Promedio	RSD%	Resultado mg/mL	L3 mg/mL	Resultado µg/cm2	L2 µg/cm2	Resultado ppm	L1 ppm	Conforme / No conforme
1	0,0281	0,0283	0,54	0,0056	6,15	0,0036	3,99	0,00087	0,961	Conforme
	0,0284									
	0,0283									
2	ND	---	---	---	6,15	---	3,99	---	0,961	Conforme
	ND									
	ND									
3	0,0446	0,0446	0,673	0,0079	6,15	0,0051	3,99	0,0012	0,961	Conforme
	0,0443									
	0,0449									

Tabla N° 25: Resultado muestreo por hisopado Contenedor Acero Inoxidable 200 Lt. Punto crítico 2.

PUNTO CRITICO 2 – PARED DELCONTENEDOR ABAJO.										
Limpieza	Absorbancia	Promedio	RSD%	Resultado mg/mL	L3 mg/mL	Resultado µg/cm2	L2 µg/cm2	Resultado ppm	L1 ppm	Conforme / No conforme
1	0,0472	0,0486	3,26	0,0085	6,15	0,0055	3,99	0,0013	0,961	Conforme
	0,0503									
	0,0482									
2	0,0487	0,0412	1,03	0,0074	6,15	0,0048	3,99	0,0012	0,961	Conforme
	0,0409									
	0,0415									
3	0,0585	0,0602	2,49	0,0101	6,15	0,0065	3,99	0,0016	0,961	Conforme
	0,0612									
	0,0610									

Tabla N° 26: Resultado muestreo por hisopado Contenedor Acero Inoxidable 200 Lt. Punto crítico 3.

PUNTO CRITICO 3 – FONDO DEL CONTENEDOR.										
Limpieza	Absorbancia	Promedio	RSD%	Resultado mg/mL	L3 mg/mL	Resultado µg/cm2	L2 µg/cm2	Resultado ppm	L1 ppm	Conforme / No conforme
1	0,0264	0,0265	0,44	0,0054	6,15	0,0035	3,99	0,00084	0,961	Conforme
	0,0264									
	0,0266									
2	0,0028	0,0028	0	0,0021	6,15	0,0014	3,99	0,00034	0,961	Conforme
	ND									
	0,0028									
3	0,0653	0,0650	2,03	0,0108	6,15	0,0007	3,99	0,00017	0,961	Conforme
	0,0662									
	0,0636									

Tabla N° 27: Resultado muestreo por hisopado Contenedor Acero Inoxidable 200 Lt. Punto crítico 4.

PUNTO CRITICO 4 – PLIEGUE DEL CONTENEDOR,										
Limpieza	Absorbancia	Promedio	RSD%	Resultado mg/mL	L3 mg/mL	Resultado µg/cm2	L2 µg/cm2	Resultado ppm	L1 ppm	Conforme / No conforme
1	0,0623	0,0615	1,84	0,0103	6,15	0,0067	3,99	0,0016	0,961	Conforme
	0,0607									
	ND									
2	ND	0,0586	0	0,0099	6,15	0,0064	3,99	0,0015	0,961	Conforme
	ND									
	0,0586									
3	0,0643	0,0636	0,92	0,0106	6,15	0,0069	3,99	0,0017	0,961	Conforme
	0,0634									
	0,0632									

➤ ENVASADORA DE LÍQUIDOS TEMA.

Tabla N° 28: Resultado muestreo por hisopado TEMA. Punto crítico 1.

PUNTO CRITICO 1 – PARED TOLVA.										
Limpieza	Absorbancia	Promedio	RSD%	Resultado mg/mL	L3 mg/mL	Resultado µg/cm2	L2 µg/cm2	Resultado ppm	L1 ppm	Conforme / No conforme
1	ND	0,0310	4,34	0,0060	6,25	0,0039	4,05	0,00027	0,28	Conforme
	0,0319									
	0,0300									
2	0,0573	0,0573	0	0,0097	6,25	0,0063	4,05	0,00044	0,28	Conforme
	ND									
	ND									
3	0,0680	0,0680	0,15	0,0111	6,25	0,0072	4,05	0,00049	0,28	Conforme
	0,0681									
	0,0679									

Tabla N° 29: Resultado muestreo por hisopado TEMA. Punto crítico 2.

PUNTO CRITICO 2 – TOLVA PLIEGUE.										
Limpieza	Absorbancia	Promedio	RSD%	Resultado mg/mL	L3 mg/mL	Resultado µg/cm2	L2 µg/cm2	Resultado ppm	L1 ppm	Conforme / No conforme
1	0,0281	0,0285	2,54	0,0057	6,25	0,0037	4,05	0,00026	0,28	Conforme
	0,0280									
	0,0293									
2	ND	----	---	---	6,25	---	4,05	---	0,28	Conforme
	ND									
	ND									
3	0,0364	0,0364	0,16	0,0068	6,25	0,0044	4,05	0,00030	0,28	Conforme
	0,0364									
	0,0363									

Tabla N° 30: Resultado muestreo por hisopado TEMA. Punto crítico 3.

PUNTO CRITICO 3– SALIDA TOLVA.										
Limpieza	Absorbancia	Promedio	RSD%	Resultado mg/mL	L3 mg/mL	Resultado µg/cm2	L2 µg/cm2	Resultado ppm	L1 ppm	Conforme / No conforme
1	0,0010	0,0010	0	0,0019	6,25	0,0123	4,05	0,00085	0,28	Conforme
	0,0010									
	ND									
2	0,0564	0,0564	---	0,0096	6,25	0,0062	4,05	0,00043	0,28	Conforme
	ND									
	ND									
3	0,0544	0,0543	0,11	0,0093	6,25	0,0060	4,05	0,00041	0,28	Conforme
	0,0543									
	0,0543									

Tabla N° 31: Resultado muestreo por hisopado TEMA. Punto crítico 4.

PUNTO CRITICO 4- CUADRADO.										
Limpieza	Absorbancia	Promedio	RSD%	Resultado mg/mL	L3 mg/mL	Resultado µg/cm2	L2 µg/cm2	Resultado ppm	L1 ppm	Conforme / No conforme
1	0,0009	0,0009	0	0,0018	6,25	0,0012	4,05	0,00008	0,28	Conforme
	ND									
	ND									
2	0,0417	0,0433	5,2	0,0077	6,25	0,0049	4,05	0,00034	0,28	Conforme
	ND									
	0,0449									
3	0,0542	0,0549	1,11	0,0093	6,25	0,0060	4,05	0,00041	0,28	Conforme
	0,0552									
	0,0553									

Tabla N° 32: Resultado muestreo por hisopado TEMA. Punto crítico 5.

PUNTO CRITICO 5 CUADRADO.										
Limpieza	Absorbancia	Promedio	RSD%	Resultado mg/mL	L3 mg/mL	Resultado µg/cm2	L2 µg/cm2	Resultado ppm	L1 ppm	Conforme / No conforme
1	ND	---	---	---	6,25	---	4,05	---	0,28	Conforme
	ND									
	ND									
2	ND	---	---	---	6,25	---	4,05	---	0,28	Conforme
	ND									
	ND									
3	0,0573	0,0594	4,58	0,0099	6,25	0,0064	4,05	0,0044	0,28	Conforme
	0,0585									
	0,0625									

3		0,0002									
3	Aspa 2	0,0017	0,0012	0,0008	0,0017	2,70	0,0018	2,986	0,000022	0,032	Conforme
3		0,0017									
3		0,0024									
3	Vástago	0,0020	0,0021	0,0003	0,0020	2,70	0,0021	2,986	0,000026	0,032	Conforme
3		0,0018									

➤ **CONTENEDOR ACERO INOXIDABLE 200 LT.**

Tabla N° 34: Resultado muestreo por enjuague con solución de extracción Contenedor 200 Lt.

LIMPIEZA	Absorbancia	Promedio	SD%	Resultado mg/mL	L3 mg/mL	Resultado µg/cm2	L2 µg/cm2	Resultado ppm	L1 ppm	Conforme / No conforme
1	0,0018 0,0020 0,0017	0,0018	0,00015	0,0019	38,44	0,0019	38,44	0,000024	0,961	Conforme
2	ND ND ND				38,44		38,44		0,961	Conforme
3	0,0552 0,0049 0,0065	0,0222	0,0280	0,0048	38,44	0,0048	38,44	0,000060	0,961	Conforme

➤ **ENVASADORA DE LÍQUIDOS TEMA.**

Tabla N° 35: Resultado muestreo por enjuague con solución de extracción TEMA.

Limpeza TOLVA	Absorbancia	Promedio	RSD%	Resultado mg/mL	L3 mg/mL	Resultado µg/cm2	L2 µg/cm2	Resultado ppm	L1 ppm	Conforme / No conforme
1	0,0005	0,0010	5,6	0,0019	26,14	0,0020	28	0,000020	0,28	Conforme
	ND									
	0,0006									
2	ND				26,14		28		0,28	Conforme
	ND									
	ND									
3	0,0042	0,0041	0,0001	0,0023	26,14	0,0025	28	0,000025	0,28	Conforme
	0,0040									
	0,0042									

ANEXO 11: Verificación de la Limpieza por Muestreo del Agua de Enjuague.

➤ **AGITADOR ITB DE VELOCIDAD VARIABLE.**

Tabla N° 36: Resultado muestreo de agua de enjuague Agitador ITB.

Limpeza	Muestra enjuague	Conductividad uS / cm	Promedio	SD %	ppm	Límite ppm	Conforme / No conforme
1	ASPA 1	0,7	0,7	0	0,02	10	Conforme
		0,7					
		0,7					
1	ASPA 2	0,9	0,8	0,58	0,55	10	Conforme
		0,8					
		0,7					
1	VASTAGO	0,8	0,8	0,58	0,55	10	Conforme
		0,8					
		0,7					

2	ASPA 1	0,9	0,9	0,58	1,09	10	Conforme
		1,0					
2	ASPA 2	0,9	1,0	0,58	1,62	10	Conforme
		1,0					
2	VASTAGO	1,1	1,1	0	2,15	10	Conforme
		1,1					
3	ASPA 1	0,4	0,4	0,58	0	10	Conforme
		0,3					
3	ASPA 2	0,6	0,6	0,58	0	10	Conforme
		0,5					
3	VASTAGO	0,5	0,5	0,58	0	10	Conforme
		0,4					

➤ **CONTENEDOR ACERO INOXIDABLE 200 LT.**

Tabla N° 37: Resultado muestreo de agua de enjuague Contenedor 200 Lt..

Limpieza	Muestra enjuague	Conductividad uS / cm	Promedio	SD %	ppm	Límite ppm	Conforme / No conforme
1	A	0,8	0,8	0,058	0,55	10	Conforme
	B	0,8					
	C	0,7					
2	A	0,2	0,2	0,058	0	10	Conforme
	B	0,3					
	C	0,2					
3	A	0,7	0,7	0,58	0,02	10	Conforme
	B	0,7					
	C	0,6					

➤ **ENVASADORA DE LÍQUIDOS TEMA.**

Tabla N° 38: Resultado muestreo de agua de enjuague TEMA.

Limpieza	Muestra enjuague	Conductividad uS / cm	Promedio	SD%	ppm	Límite ppm	Conforme / No conforme
1	TOLVA	1,2	1,2	0,58	2,7	10	Conforme
		1,1					
		1,2					
1	CUADRADO	0,7	0,7	0	0,02	10	Conforme
		0,7					
		0,7					
1	PISTON	1,0	1,0	0,58	1,62	10	Conforme
		1,1					
		1,0					
2	TOLVA	0,7	0,7	0,58	0,02	10	Conforme
		0,7					
		0,8					
2	CUADRADO	0,4	0,4	0,58	0	10	Conforme
		0,4					
		0,3					
2	PISTON	0,8	0,8	0,58	0,55	10	Conforme
		0,7					
		0,8					
3	TOLVA	0,9	0,9	0	1,09	10	Conforme
		0,9					
		0,9					
3	CUADRADO	0,6	0,6	0,58	0	10	Conforme
		0,5					
		0,6					
3	PISTON	0,8	8	0,58	0,55	10	Conforme
		0,7					
		0,8					

