



# Universidad Austral de Chile

Facultad de Ciencias  
Escuela de Química y Farmacia

PROFESOR PATROCINANTE: Dr. Claudio Barrios C.  
INSTITUCIÓN: Laboratorios Saval S.A.

PROFESOR CO-PATROCINANTE: Dra. Annemarie Nielsen S.  
INSTITUCION: Universidad Austral de Chile.

## **“Estudio para la Revalidación de Limpieza del Área de Sólidos no Penicilínicos”.**

Internado presentado como parte  
de los requisitos para optar al  
Título de Químico Farmacéutico.

**DANIELA ANTONINA POBLETE MUÑOZ**  
VALDIVIA-CHILE  
2005

*Le dedico este logro a mis Padres, por estar siempre conmigo en las buenas y en las malas. Por sus consejos sabios, por impartirme valores que me ayudan a conducir correctamente la vida y por su apoyo incondicional.*

## **AGRADECIMIENTOS**

Para el único amigo incondicional que durante todo mi proceso de crecimiento me ayudó sin esperar nada a cambio, por eso le doy las gracias a Dios ya que sin Él mis sueños y logros no se hubiesen cumplido.

A mis padres y hermanos Claudio y Pablito por su apoyo incondicional y la confianza depositada en mí.

A Laboratorios Saval S.A en especial al área de producción, y al área de investigación y desarrollo, por su amistad y apoyo en el momento preciso.

A Ximena y Elizabeth les agradezco su apoyo técnico para la realización de este trabajo.

Gracias a todas aquellas personas que me han ofrecido su amistad en tan corto tiempo.

A mis profesores por sus enseñanzas y orientación en el camino profesional, muchas gracias.

A mis amigos Danilo y Olga por pasar juntos estos cinco años de carrera y estar conmigo en las buenas y en las malas.

A todos GRACIAS, muchísimas gracias de todo corazón, todo esto vale mucho para mí.

## TABLA DE CONTENIDO

<b>I.-INFORME DE ACTIVIDADES REALIZADAS EN EL ÁREA DE PRODUCCIÓN EN LABORATORIOS SAVAL S.A.....</b>	<b>1</b>
<b><i>INTRODUCCIÓN</i> .....</b>	<b>1</b>
<b><i>OBJETIVO GENERAL</i> .....</b>	<b>2</b>
<b><i>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</i>.....</b>	<b>2</b>
<b><i>ACTIVIDADES REALIZADAS</i> .....</b>	<b>3</b>
Departamento de producción .....	3
1.-Área de fabricación de líquidos .....	3
2.- Área de fabricación de productos estériles.....	4
3.- Área de fabricación de productos semisólidos.....	6
4.-Área de fabricación de productos sólidos .....	7
5.- Acondicionamiento.....	9
Departamento de Control de Calidad .....	10
1.- Control Físico- Químico .....	10
2.- Microbiología .....	11
3.- Inspección de material de envase y empaque.....	11
Departamento de Investigación y Desarrollo .....	12
<b><i>CONCLUSIÓN Y DISCUSIONES</i> .....</b>	<b>13</b>
<b>II ESTUDIO PARA LA REVALIDACIÓN DE LIMPIEZA DEL ÁREA DE SÓLIDOS NO PENICILÍNICOS .....</b>	<b>14</b>
<b><i>RESUMEN</i> .....</b>	<b>14</b>

<b>SUMMARY.....</b>	<b>16</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>18</b>
<b>OBJETIVO GENERAL.....</b>	<b>21</b>
<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....</b>	<b>21</b>
<b>MATERIALES Y MÉTODOS.....</b>	<b>23</b>
Materiales .....	23
Métodos.....	23
1.- Área en estudio.....	23
1.1 Características generales del área en estudio .....	23
1.2 Características de elaboración de formas farmacéuticas sólidas.....	24
1.3 Equipamiento.....	24
1.4 Productos .....	25
1.5 Personal.....	25
2.- Estudio de la efectividad de los procedimientos de limpieza con un detergente alternativo.....	25
2.1 Procedimiento de limpieza.....	25
2.2 Evaluación de los procedimientos escritos de limpieza .....	26
2.3 Evaluación de la eficacia de los POS de limpieza.....	27
2.4 Selección del principio activo trazador.....	27
2.5 Determinación de límites de contaminación.....	28
2.6 Criterios aplicados en la selección del producto farmacéutico B .....	30
2.7 Métodos de muestreo para equipos y utensilios.....	31
2.8 Análisis de muestras.....	34

3.- Agente de limpieza.....	37
3.1 Detergente en estudio .....	37
3.2 Efectividad del enjuague.....	37
3.3 Límite de contaminación del detergente .....	38
3.4 Método de muestreo .....	38
3.5 Procedimiento de muestreo por enjuague.....	38
3.6 Método analítico para la cuantificación del detergente .....	39
3.7 Preparación de muestras por enjuague.....	39
<i>RESULTADOS Y DISCUSIONES</i> .....	40
1.- Limpieza.....	40
1.1 Evaluación de los procedimientos escritos de limpieza.....	40
2.- Evaluación de los POSs de limpieza .....	49
2.1 Selección de principio activo trazador .....	49
2.2 Parámetros Selección del producto B en ecuación 1 .....	50
2.3 Parámetros de selección del producto B en ecuación 2 .....	51
2.4 Determinación de límites de contaminación .....	52
2.5 Procedimientos de muestreo.....	54
2.6 Determinación cuantitativa de contaminación química en superficies del área, equipos y utensilios .....	55
3.- Efectividad del enjuague en equipos y utensilios.....	65
3.1 Límite de aceptación residual.....	65
3.2 Cuantificación de residuos de detergente en equipos y utensilios.....	65
3.3 Mejoramiento de la eficacia del enjuague .....	66

<i>CONCLUSIÓN</i> .....	71
<i>LITERATURA CITADA</i> .....	73
ANEXO N° 1.....	76
ANEXO N° 2 .....	77
ANEXO N° 3 .....	78
ANEXO N° 4 .....	80
ANEXO N° 5 .....	81
ANEXO N° 6.....	85
ANEXO N° 7.....	97
ANEXO N° 8.....	99
ANEXO N° 9.....	110
ANEXO N° 10.....	113

***^M***



## **I.- INFORME DE ACTIVIDADES REALIZADAS EN EL ÁREA DE PRODUCCIÓN EN LABORATORIOS SAVAL S.A**

### **INTRODUCCIÓN**

Laboratorios Saval S.A. inicia sus actividades en el año 1939 con un arsenal farmacológico limitado y orientado hacia el área de la oftalmología. Al pasar de los años, este laboratorio farmacéutico ha ido ampliando su campo fármaco terapéutico, llegando a extenderse hoy al extranjero, abarcando gran parte de Sudamérica y América central.

Laboratorios Saval S.A. tiene como misión corporativa “Contribuir a la producción de la salud a través de la entrega de fármacos de alta calidad, necesarios e innovadores, en respuesta a las exigencias del país y a la del mercado en que se desarrolla”. Esta misión se logra a través de esfuerzos combinados de distintos departamentos que componen esta industria, tales como: producción, control de calidad e investigación y desarrollo.

De acuerdo a la legislación vigente y en concordancia con su política de calidad total para la fabricación de los medicamentos, Laboratorios Saval S.A. fue el primer laboratorio farmacéutico que recibió la certificación del ISP que declara el cumplimiento en toda su planta de las normas GMP (Prácticas de Buena Manufactura).

Las Áreas que constituyen el Laboratorios Saval S.A. son las siguientes: Área de Producción, Área Comercial, Área Administrativa y Departamento Médico- Científico.

El Área de Producción está compuesta por diferentes unidades las cuales son: registro, bodega principal, planificación y abastecimiento, investigación y desarrollo, control de calidad y producción.

La unidad de producción a la vez está compuesta por varias secciones tales como: sección de líquidos y semisólidos, sólidos, penicilínicos, estériles y acondicionamiento.

## **OBJETIVO GENERAL**

Conocer el quehacer del Químico Farmacéutico en las distintas áreas que constituyen la industria farmacéutica, además de aplicar los conocimientos adquiridos a lo largo de la carrera de Química y Farmacia.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- ✓ Participar en las actividades del Departamento de Investigación y Desarrollo, en los estudios de formulación, reformulación, estudios de estabilidad acelerada y estantería.
- ✓ Participar en la fabricación y acondicionamiento de productos líquidos y semisólidos.
- ✓ Conocer el funcionamiento del área de fabricación de productos estériles.
- ✓ Participar en la fabricación de productos sólidos no penicilícos y penicilínicos.
- ✓ Participar en las secciones de Control de Calidad, tales como: material y envase, análisis físico químico de materias primas, productos en proceso y terminados, además en el control microbiológico de productos y áreas.

## **ACTIVIDADES REALIZADAS**

### **DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN**

La elaboración de un producto farmacéutico se origina a partir de la orden de producción, la cual es el resultado de una planificación anticipada.

Para proceder a la fabricación de un producto los operarios cuentan con un método de manufactura el cual detalla cada paso a seguir, y está confeccionado de tal modo que permite completarlo con todos los datos de interés de la fabricación.

Este departamento consta de 5 áreas, de las cuales se participó en cada una de sus actividades. La estadía en Producción fue de 2 meses.

#### **1.-Área de fabricación de líquidos:**

- ✓ Jarabes
- ✓ Suspensiones.
- ✓ Gotas

El área de líquidos comprende dos secciones, una donde se fabrica y la otra donde se dosifica y se acondiciona.

En la sala de fabricación se encuentra un fondo de doble camisa donde circula agua fría o caliente, esto permite un óptimo control en la temperatura durante la fabricación. Esta sala cuenta con una red de agua destilada que es utilizada en la elaboración de los productos farmacéuticos, además de una red de agua blanda que en conjunto con un sistema de desagüe permite la limpieza de los materiales y equipos utilizados. Antes de la dosificación se controla pH y volumen. En el caso de las soluciones, se deben filtrar utilizando filtros de prensa. Luego la solución se trasvasija

mediante una bomba de vacío a un fondo móvil de gran capacidad, aquí es donde se debe controlar la limpidez y transparencia del líquido filtrado que no debe presentar opalescencia.

Luego se realiza la dosificación y acondicionamiento de los frascos, enviando a control de calidad muestras al inicio, medio y final del proceso para control de volumen, peso y hermeticidad, además se deben enviar muestras para control microbiológico.

En el caso de las suspensiones, la dosificación se debe realizar en constante agitación, para así obtener una homogeneidad de concentración del principio activo en el llenado.

## **2.-Área de fabricación de productos estériles.**

Para la elaboración de productos estériles se requiere de medidas rigurosas, aplicadas al personal, área, materiales, máquinas y materias primas utilizadas.

Algunas medidas que se pueden nombrar son:

- ✓ El paso del personal hacia el área estéril es restringido, solo podrá ingresar el personal calificado y con vestimenta adecuada.
- ✓ Dentro del área estéril existe gradiente de presión positiva, esto evita la contaminación del área con partículas extrañas del exterior.
- ✓ Todo el material utilizado como los accesorios de las máquinas, vestimentas, guantes, envases, fondos, vasos, etc. son esterilizados por calor húmedo (autoclave) o por calor seco (horno), previo a la entrada al área estéril.
- ✓ Para la limpieza de las paredes, equipos y pisos del área, se utilizan sanitizantes como el hipoclorito de sodio, y uno a base de ácido paracético. Además en la noche se quema en un anafre una pastilla de formaldehído.

**2.1-Inyectables:** La solución inyectable se fabrica en un reactor que está ubicado en un área no estéril. Luego es llevada al área estéril la que es esterilizada por filtración, utilizando filtros millipore 0,22 $\mu$ m. Estos son sometidos a un control de punto de burbuja, que permite verificar si el filtro a utilizar está en óptimas condiciones antes y durante la filtración, para esto se hace pasar por el filtro una parte de la solución junto con presión establecida. Si existe burbujeo significa que el filtro está roto y hay que cambiarlo. Esto se realiza al inicio y al final del filtrado.

Las ampollas previamente lavadas y esterilizadas en horno son dosificadas por un llenado estéril que se realiza bajo campana de flujo laminar vertical. En el proceso se toman muestras para controles físicos, químicos y microbiológico, además el operador cada 15 minutos realiza controles de volumen.

Finalmente las ampollas pasan a la sala de revisión, que consiste en la inspección particular de cada una de ellas, para verificar la ausencia de partículas extrañas, observar el sellado, la identificación del anillo o anillo de quiebre, verificar si están bien rotuladas, etc.

**2.2.-Soluciones oftálmicas (colirios):** La fabricación de colirios se realiza en un reactor que se encuentra en un área no estéril. Luego la solución es llevada al área estéril y se esteriliza por filtros millipore de 0,22  $\mu$ m, a los cuales se les realiza el control del punto de burbuja. La solución filtrada es recibida en fondos esterilizados previamente en hornos (calor seco).

El llenado estéril de los frascos gotarios (esterilizados por rayos gamma) se realiza bajo campana de flujo laminar vertical con una máquina dosificadora, luego pasan a la sala contigua en donde se acondicionan.

Se toman muestras durante el inicio, medio y final del proceso para controles físicos, químicos y microbiológicos. El operador cada 15 minutos debe tomar control de volumen.

**2.3.-Ungüentos oftálmicos:** Aquí el proceso de fabricación y de llenado se realiza dentro del área estéril. Además las materias primas utilizadas en la manufactura son previamente esterilizadas por calor seco. La fabricación se realiza en un reactor bajo campana de flujo laminar vertical. La máquina envasadora también se encuentra bajo la campana de flujo laminar y permite dosificar, sellar e imprimir el número de serie y vencimiento. Los pomos utilizados son previamente esterilizados por óxido de etileno. Se envían a control de calidad muestras al inicio, medio y final del proceso, para los análisis químicos, físicos y microbiológicos. El operador durante el proceso debe tomar controles de peso.

### **3.-Área de fabricación de productos semisólidos:**

- ✓ Cremas
- ✓ Ungüentos
- ✓ Geles
- ✓ Supositorios

En la sala de fabricación existe un reactor de gran capacidad de doble camisa. En el caso de la elaboración de cremas el reactor permite fundir la fase oleosa y calentarla hasta una temperatura óptima de elaboración, luego en constante agitación se mezcla con la fase acuosa que es introducida al reactor por una bomba de vacío. Finalmente la emulsión es enfriada con agitación constante y se realiza control de pH y viscosidad. El envasado de pomos se realiza en una máquina envasadora la cual dosifica, sella e imprime el número de serie y vencimiento.

A control de calidad se envían muestras del inicio, medio y final del proceso para análisis químico, físico y microbiológico. El operador cada cierto tiempo en el proceso toma control de peso.

En el caso de la elaboración de ungüentos, en el reactor se mezcla la materia grasa y el o los principios activos.

Los geles se obtienen mezclando en el reactor, el o los agentes gelificantes, principio(s) activo(s), y agua.

#### **4.- Área de fabricación de productos sólidos**

Esta área se subdivide en dos secciones separadas físicamente una de otra. Estas son:

- ✓ No penicilínicos.
- ✓ Penicilínicos.

##### **4.1 Fabricación de productos farmacéuticos no penicilínicos**

Esta área está formada por las siguientes secciones:

- ✓ **Fabricación:** En esta sección se llevan a cabo los procesos de mezclado, tamizado, secado y molienda de polvos, además del proceso de granulación vía seca y húmeda. Obteniendo finalmente el producto en condiciones para comprimirlo. El participar en cada uno de estos pasos, permitió conocer el funcionamiento de cada uno de los equipos, tales como el molino, mezclador tipo pantalón, secador por lecho fluido, amasadora y otros.
- ✓ **Compresión:** La mezcla de polvos obtenida en la etapa anterior, es comprimida mediante tableteras rotatorias. Se participó de los controles de proceso (dureza, friabilidad y peso), como también del armado, desarmado y limpieza de los equipos.

- ✓ **Recubrimiento:** Este proceso tiene como objetivos diferenciar productos farmacéuticos, mejorar la estabilidad, obtener una liberación modificada del principio activo y enmascarar sabores y olores. Este proceso se lleva a cabo en pailas de recubrimiento convencional con un sistema de extracción de aire con una temperatura que permite realizar el secado de la película en forma óptima.
  
- ✓ **Encapsulado:** Aquí se realiza el proceso de encapsulado de polvos y gránulos, participando en el armado y limpieza del equipo.

#### **4.2 Fabricación de productos farmacéuticos penicilínicos**

Esta área se diferencia de las otras porque cuenta con una presión negativa respecto al exterior. Esto permite evitar la contaminación cruzada de productos penicilínicos hacia las otras áreas. Por lo mismo se ubica separada del resto de las áreas de producción.

Existen otras disposiciones que permiten evitar la contaminación con penicilínicos fuera de esta área:

- ✓ Baños y vestidores propios.
- ✓ El ingreso a la planta exige condiciones de vestimenta especial.
- ✓ El almacenamiento y pesaje de los principios activos se realiza dentro del área.
- ✓ El proceso de acondicionamiento también se realiza dentro del área.
- ✓ El proceso de elaboración de medicamentos penicilínicos se realiza de forma similar al proceso de elaboración de productos no penicilínicos.



## **5.-Acondicionamiento**

Una vez que los medicamentos están fabricados, se trasladan a esta área. En ella se realiza el envasado primario y secundario de los productos elaborados a granel, además de la rotulación de la serie y vencimiento, de la identificación de aquellos que son venta y los que son muestra médica.

Esta área comprende dos partes, una en donde se realiza el blisteadado (de cápsulas y comprimidos) que corresponde al envase primario, y la otra donde se realiza el estuchado (de blister, pomos, ampollas, gotas, y supositorios) que es el envase secundario.

Al proceso de blisteadado se le realiza la prueba de sellado, a muestras en el inicio, medio, y final del proceso.

En la etapa de estuchado, un encargado inspecciona cada quince minutos el proceso, verificando que el número de blister por caja sea el correcto, que contenga el prospecto o que la serie y vencimiento corresponda al producto que se acondiciona.

Durante la permanencia en esta sección se participó en el proceso de acondicionamiento e inspección.

## **DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD**

Este departamento lleva a cabo todos los análisis de materiales, materias primas, productos en proceso y terminados, basado en lo establecido en las especificaciones de las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP), Farmacopeas Norteamericana y Británica e información propia del laboratorio, para de esta forma obtener medicamentos de alta seguridad, eficacia y calidad.

Control de Calidad se divide a su vez en tres áreas:

- ✓ Control Físico-Químico
- ✓ Microbiología
- ✓ Inspección de material de envase y empaque.

### **1.-Control Físico Químico**

Esta área se encarga de todos los análisis Físico-Químicos que se aplican a materias primas, productos en proceso y terminados.

La misión de esta área es corroborar o determinar el cumplimiento de las especificaciones de cada producto según lo establecido en las Farmacopeas Norteamericana y Británica e información propia del laboratorio.

Se participó activamente por 1 semana en esta sección, realizando los análisis Químicos a materias primas y productos terminados tales como: identificación y valoración de principio activo mediante pruebas instrumentales como: espectrofotometría UV-VIS y cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Además, se participó de los controles físicos como uniformidad de peso, dureza y control de volumen.

La información obtenida en todos estos análisis es muy importante, es por esto, que cada materia prima o producto se encuentra descrita en una carpeta con sus especificaciones de análisis y los resultados obtenidos.

## **2.-Microbiología**

Esta área tiene la responsabilidad de llevar a cabo recuento microbiológico de: materias primas, productos en proceso y terminado, además, de las áreas estériles (colirios, ungüentos e inyectables), no estériles (jarabes y semisólidos), y frascos de vidrio.

También se realiza determinaciones de potencia en materias primas y valoraciones microbiológicas en productos terminados. Además, el monitoreo de aguas y equipos responsables de esterilización (hornos y autoclave).

La estadía en esta sección fue de una semana, en la que se participó en la preparación de caldos de cultivo, identificación microscópica de bacilos y cocos mediante tinción de gram y recuento total de microorganismos patógenos.

## **3.-Inspección de material de envase y empaque.**

Esta sección está encargada del análisis de material de envase y empaque, rigiéndose por normas internas del laboratorio, que establecen AQL (nivel de calidad aceptable) la cuales define el número máximo de defectos aceptables por cien unidades.

La estadía en esta sección fue de dos semanas, en la que se participó directamente en el proceso de análisis de materiales, la cual consiste en la toma de muestra basada en la norma chilena N° 44 de inspección por atributo. Estos materiales fueron estuches, tapas, pomos, etiquetas, prospectos, frascos y otros.

## **DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO.**

Las labores de este departamento se orientan hacia la formulación de productos nuevos, reformulación de productos ya existentes y además, de desarrollar métodos de análisis de los productos nuevos y su posterior validación.

Para avalar la calidad de los productos que ya están en el mercado tanto en el ámbito nacional como internacional, con la finalidad de asegurar su calidad, eficacia y seguridad en su uso, se realizan estudios de estabilidad de estantería y estudios de estabilidad acelerada.

El tiempo de estadía en esta área fue de 3 meses, participando en la elaboración de productos nuevos y desarrollando el trabajo principal de este internado.

## **DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES**

El realizar este Internado en Laboratorios Saval S.A, me permitió aplicar los conocimientos adquiridos en el ramo de tecnología farmacéutica y extrapolarlos a una escala industrial.

Además se logra conocer en plenitud la labor y exigencias del Químico Farmacéutico en las distintas Áreas del Laboratorio, tanto en su labor netamente de producción como también en su labor administrativa, esta última no deja de ser importante ya que permite un respaldo frente a las entidades reguladoras que en el caso de Chile es el Instituto de Salud Pública (ISP).

La participación en cada uno de los departamentos permitió conocer el esfuerzo combinado que se realiza en cada una de las áreas, para así obtener un producto de alta calidad, seguridad y eficacia con certificación GMP.

Finalmente, la realización de este Internado fue un trabajo enriquecedor ya que permitió dimensionar la importancia de la responsabilidad, disciplina y de las relaciones interpersonales que debe existir para cumplir nuestros objetivos profesionales.

## **II. ESTUDIO PARA LA REVALIDACIÓN DE LIMPIEZA DEL ÁREA DE SÓLIDOS NO PENICILÍNICOS**

### **RESUMEN**

El procedimiento de limpieza aplicado a equipos, utensilios y superficies del Área de Sólidos no Penicilínicos tiene como principal objetivo minimizar la contaminación cruzada de partículas extrañas, principio activo, detergente y/o microbiológica al producto subsecuentemente fabricado en el equipo que ha sido limpiado, para de este modo afirmar que los productos elaborados poseen alta seguridad, calidad y eficacia.

Para cumplir con tal objetivo, se desarrolla este trabajo de internado, el cual consiste en revisar los procedimientos de limpieza existentes, para posteriormente optimizarlos, en caso de ser necesario, y finalmente proceder a su validación. La validación de los procedimientos de limpieza debe detallarse en un Protocolo de Validación de Limpieza del Área de Sólidos no Penicilínicos que describe todos los puntos que se deben considerar en el estudio.

El desarrollo de este estudio se inicia con la revisión y actualización de los procedimientos operativos estándar (POS) de limpieza. Posterior a esto se evalúa la efectividad de los procedimientos a través de la cuantificación de un trazador. Para esto es necesario seleccionar un principio activo trazador, que corresponde a la sustancia que quiere ser removida de la superficie, la cual en este estudio corresponde a Atorvastatina Cálcica. Para esto es fundamental definir los métodos de muestreo y análisis de dicha sustancia, además de establecer los límites de aceptación del residuo del principio activo trazador. Por otro lado, para evaluar la efectividad del proceso de enjuague, se realizó la determinación cuantitativa de residuos de detergente utilizado en el proceso de limpieza.

Basándose en los resultados obtenidos en el estudio, luego de la aplicación del Protocolo de Validación de Limpieza considerando un nuevo detergente y nuevos equipos en el área, así como también mejoramientos de algunos procesos de lavado de equipos y utensilios, se encontró que los residuos del principio activo trazador se encuentran bajo el límite preestablecido. Con esto se puede concluir que los procedimientos de limpieza son eficaces para remover los residuos a niveles de contaminación aceptable.

En relación a la remoción del detergente, se determinó que los tiempos de enjuague eran insuficientes. Luego de la optimización de esta etapa se encontraron resultados cuantitativos aceptables dentro de lo que se requiere. Con esto se puede concluir que el aumento del tiempo en la etapa de enjuague minimiza la cantidad de residuos de detergente entregado como carry-over.

Como conclusión final, el estudio para la Revalidación que incluye un mejoramiento de los procedimientos de limpieza del Área de Sólidos no Penicilínicos trae consigo mayor confiabilidad en que los procesos de limpieza son adecuados y efectivos, además de permitir una realización posterior del estudio de validación de limpieza en esta área.

## SUMMARY

The cleaning procedure applied to equipments, utensils and surfaces of Non Penicillium Solid Area has like a main objective to minimize the cross contamination of strange particles, active compound, detergent and / or microbiological to the product subsequently made in the equipment that has been cleaned , in order to state that the elaborated products have a high security, quality and efficiency.

In order to fulfill such goal, this project is focussed in the checking up and, if it is applied after the improvements of the cleaning procedures. Thus a subsequent validation can be proceeded. The validation of the cleaning procedures is given in details in a Protocol of Cleaning Validation of Non Penicillium Solid Area which describes every step that must be considered in the survey.

The development of this study begins with the checking up and updating of the standard operative procedures (SOP) in cleaning. After this, the effectiveness of the procedures is evaluated through the assessment of a tracer. For that purpose, an active tracer is chosen and it is the one that is wanted to be removed of the surface, Atorvastatin Calcium belongs to this study. Sampling and analysing methods are defined, moreover of the limits of acceptance of residues of active tracer. A quantitative determination of detergent residues was done for the evaluation of the effectiveness of the rinsing process.

Focussed on the obtained results, after the application of the Validation Protocol considering a new detergent and new equipments of the area as well as improvements of some cleaning processes of equipments and utensils, it was found that the residues of the active tracer are under the pre-established limit. It can be concluded that the cleaning procedure are effective once residues are removed to some levels of acceptable contamination.



In relation to the removing of the detergent, it was determined that the times of rinsing were insufficient. Acceptable quantitative results were found within it is required after the improvement of this phase. It can be concluded that the increasing of the rinsing phase minimizes the quantity of residues of the given detergent as carry over.

As a final conclusion, the study for the Revalidation that includes an improvement of the cleaning procedures of Non Penicillium Solid Area brings a major reliability and it means that the cleaning procedures are adequated and effective, moreover of the accepting of a subsequent carrying out of the study of the cleaning validation in this area.

## INTRODUCCIÓN

En el proceso de elaboración de productos farmacéuticos se deben cumplir con ciertas normas de calidad, que son reguladas y controladas por organismos tales como el Instituto de Salud Pública (ISP) en Chile, la Food and Drug Administration (FDA) en USA y la Organización Mundial de la Salud (OMS) a nivel internacional, para asegurar la eficacia, calidad y estabilidad del producto final.

La calidad de los productos farmacéuticos puede ser críticamente afectada por distintos procedimientos cuya planificación, aplicación, control y posterior validación son pasos importantes en la producción de medicamentos. Uno de los procedimientos a los que nos referimos son los relacionados con la limpieza de equipos, contenedores y accesorios que están en contacto directo con los productos farmacéuticos durante su fabricación. (Zeller, 1993).

En el desarrollo de procedimientos de fabricación de medicamentos se requiere de un nivel adecuado de saneamiento e higiene, que según la Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals (cGMP), dice que el equipamiento y los utensilios deben ser limpiados, mantenidos y sanitizados a intervalos apropiados para prevenir el mal funcionamiento o la contaminación que pueden alterar la seguridad, identidad, potencia, calidad o pureza del producto final más allá de los requerimientos establecidos, sean estos oficiales o no. (The United States Pharmacopeia, 2004).

El concepto de validación de limpieza ha sido aplicado hoy en la industria farmacéutica, y su principal objetivo es garantizar y asegurar con evidencia documentada que los procedimientos de limpieza aplicados a equipos y superficies, eliminen eficazmente los residuos del producto recién fabricado y de este modo prevenir la contaminación cruzada de principio activo, la

contaminación accidental con materiales y/o compuestos extraños, así como también la contaminación microbiológica de productos. (Berry y Nash , 1993).

Después que han sido aplicados los procedimientos de limpieza, es posible que en los equipos permanezca un cierto nivel de residuos, que pueden ser incorporados en el siguiente lote de producto fabricado en el mismo equipamiento. Esto es lo que se denomina “carry-over” y puede afectar negativamente la calidad de los productos fabricados. (Jenkins y Vanderwielen, 1994).

Las estrategias utilizadas para validar los procedimientos de limpieza consisten en la medición de posibles contaminantes en productos, equipos y procesos, pero es muy difícil conducir la validación de limpieza para todos y cada uno de los elementos antes mencionados. Una forma de reducir la cantidad de pruebas es aplicar la estrategia de agrupamiento en familia de productos, procesos y equipos siendo este último el utilizado en este trabajo. ( Berry y Nash , 1993; Jenkins y Vanderwielen, 1994; Ruey, 1997).

Una clave para la validación de limpieza efectiva es determinar ¿cuán limpio es suficientemente limpio?, la efectividad del proceso de limpieza suele monitorearse determinando límites cuantitativos para residuos blanco o ingrediente activo. (LeBlanc, 1999; Ruey, 1997; Romanch, 1999; Ruey, 2000).

La FDA sugiere establecer límites de aceptación residuales que sean lógicos, prácticos, asequibles y verificables, además de considerar factores como el tamaño de lote de los productos, la dosis farmacológica y toxicológica, y el tamaño del equipamiento. (LeBlanc, 1999; Fourman y Mullen, 1993). En este trabajo se aplican los límites propuestos en la literatura cuyos criterios son: Criterio de las 10 ppm (niveles de detección analítica), criterio de la dosis (niveles de actividad biológica), criterio visual (niveles organolépticos). (LeBlanc, 1999; Fourman y Mullen, 1993; LeBlanc, 1998).

Debido a cambios progresivos que cada industria implementa para mejorar la calidad de sus medicamentos y procesos productivos, es necesario realizar la actualización de los programas de validación existentes.

Por lo tanto, la aplicación de un estudio de revalidación basada en un protocolo establecido, nos permite complementar la información y de esta manera poder mejorar los procesos ya implementados con los procedimientos de validación anteriormente desarrollados.

En este caso los parámetros considerados para este nuevo estudio serán: la utilización de un nuevo detergente que cuenta con más información técnica disponible y con un método analítico para su determinación cuantitativa, la incorporación de nuevos equipos, incluyendo un secador por lecho fluido de reciente adquisición, además, con el surgimiento de nuevos productos aparecen nuevas variables que nos llevan a realizar un nuevo estudio para la selección del principio activo trazador, que represente en forma íntegra y global los nuevos procesos y procedimientos realizados.

## **OBJETIVO GENERAL**

Actualización, mejoramiento y aplicación del protocolo existente para la posterior validación de los procedimientos de limpieza de las áreas, equipos y utensilios involucrados en la fabricación de productos sólidos

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- 1.- Estudio de las áreas, equipamiento, utensilios, productos fabricados, agentes de limpieza empleados y del personal involucrado.
- 2.- Actualización del protocolo de validación de los procedimientos de limpieza del área de fabricación de productos sólidos, incluyendo la incorporación de nuevos equipos, detergente y principio activo trazador.
- 3.- Evaluación del nivel de cumplimiento de la aplicación de los procedimientos operativos estándar (POS) relacionados con la limpieza de las áreas, equipos y utensilios del área de fabricación de productos sólidos (repetibilidad de la operación).
- 4.- Selección de un nuevo principio activo trazador que involucre todas las operaciones y/o equipos en la fabricación de sólidos.
- 5.- Aplicación de metodologías de muestreo necesarias para determinar los niveles de los residuos del producto utilizado como trazador, presentes en las superficies de las áreas, equipos y utensilios.

6.- Implementación y aplicación de una metodología analítica para la identificación y determinación cuali y/o cuantitativa del detergente residual posterior al último enjuague.

7.- Diseño y aplicación de metodologías de muestreo necesarias para determinar los niveles de residuo del detergente, presente en las superficies de los equipos y utensilios, en tres series de producción.

8.-Cuantificación del principio activo seleccionado como trazador y aplicación en la evaluación del residuo en dos series de producción.

9.-Definir y aplicar los límites de aceptación de residuo del producto trazador y del detergente.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### MATERIALES

- ✓ Principio activo trazador ( Atorvastatina Cálcica Amorfa)
- ✓ Cromatógrafo líquido de alta resolución (HPLC)
- ✓ Espectrofotómetro UV
- ✓ Ph-metro
- ✓ Baño ultrasonido.
- ✓ Detergente (detergente alternativo)
- ✓ Dispositivo para toma de muestras por hisopado ( hisopo)
- ✓ Solvente de arrastre ( metanol, agua apirogénica desionizada)

### MÉTODOS

#### 1.- ÁREA EN ESTUDIO

##### 1.1 Características generales del área en estudio.

El Área donde se realizará el estudio, corresponde a la fabricación de Formas Farmacéuticas Sólidas no Penicilínicas ubicada en la planta de producción del Laboratorios Saval S.A, la cual consta de diferentes secciones tales como: preparación, mezclado, granulación y secado de polvos, compresión, recubrimiento y encapsulado.

Posee un sistema de gradiente de presión negativa, es decir, la extracción de aire es mayor al de inyección, lo que evita la contaminación de polvo en el ambiente hacia el resto de las salas.

En el Anexo N°1 se encuentra el diagrama del Área de Sólidos no Penicilínicos indicando la ubicación de cada uno de sus equipos.

Las superficies evaluadas en esta área son las siguientes:

- ✓ Pisos
- ✓ Muros
- ✓ Rejillas de extracción de aire
- ✓ Vidrios

### **1.2 Características de elaboración de formas farmacéuticas sólidas.**

Los métodos utilizados en la fabricación de comprimidos en esta área son los siguientes: compresión directa, granulación vía húmeda y precompresión o granulación vía seca. La elección del tipo de método a utilizar va a depender de características y/o propiedades de los polvos a comprimir cuyos factores son estudiados e investigados previamente.

### **1.3 Equipamiento**

En el proceso de elaboración de comprimidos participan equipos de gran capacidad los que fueron utilizados como puntos de muestreos para este estudio. Los equipos existentes en el área son:

- ✓ Mezclador tipo pantalón
- ✓ Mezcladora amasadora
- ✓ Molino
- ✓ Secador por lecho fluido
- ✓ Tableteras rotatorias



- ✓ Pailas de recubrimiento
- ✓ Tamizador vibratorio

#### **1.4 Productos**

En el Área de Sólidos no Penicilínicos se elaboran una gran gama de productos farmacéuticos. De los 91 productos que se fabrican en esta área, en el Anexo N°2 se indican aquellos cuyo proceso de fabricación utilizan la totalidad de los equipos.

#### **1.5 Personal**

El personal responsable de los procedimientos de limpieza de los equipos y utensilios utilizados en la elaboración de formas farmacéuticas sólidas, corresponden a los mismos operarios que realizan las operaciones de fabricación. Para la realización de la limpieza de los equipos, el personal debe usar batas limpias sobre el uniforme de trabajo.

## **2.- ESTUDIO DE LA EFECTIVIDAD DE LOS PROCEDIMIENTOS DE LIMPIEZA CON UN DETERGENTE ALTERNATIVO.**

### **2.1 Procedimiento de limpieza:**

Habitualmente los métodos de limpieza en la Industria Farmacéutica pueden ser clasificados como: Métodos de limpieza manual, semiautomáticos y automáticos. ( Berry y Nash, 1993).

La limpieza que se realiza al área propiamente tal es de tipo manual, aplicada en forma diaria a los equipos y superficies (vidrios, paredes, mesas y pisos) después de cada fabricación de lotes de

igual o distinto producto. A excepción del secador lecho fluido cuya limpieza es automática (procesos wip), pero también se aplica un lavado final manual.

Los procedimientos de limpieza aplicados a cada equipo están descritos en documentos internos del laboratorio, denominados procedimientos operativos estándares (POS) donde cada operario debe cumplir con los puntos explicados, de tal forma que la limpieza sea adecuada y reproducible y no presente variabilidad en el proceso de lavado entre cada operario.

El detergente utilizado y analizado en este estudio reemplaza al detergente que habitualmente se ocupa en esta área. Las especificaciones o características del detergente se indican en el Anexo N°3.

## **2.2 Evaluación de los procedimientos escritos de limpieza.**

El cumplimiento de los procedimientos escritos o procedimientos operativos estándares (POS) serán evaluados de la siguiente forma:

a) Comparación del contenido de cada uno de los (POS) con los procedimientos realizados en forma practica por los operadores. Se deben actualizar y/o modificar aquellos (POS) con diferencias entre lo aplicado por cada operario y lo que está establecido.

b).- Comparación de cada uno de los procedimientos escritos con lo establecido en la normativa GMP, mediante el uso de una lista de chequeo (checklist) que indica los puntos que estos POS deben considerar.(Ver Anexo N°4).

### **2.3 Evaluación de la eficacia de los POS de limpieza.**

Para el estudio de la efectividad de los POSs de limpieza se realizan dos tipos de determinaciones:

- ✓ Determinación de contaminación química: Es la medición cuantitativa de los residuos del principio activo elegido como trazador que permanecen en los equipos, utensilios y superficies (muros, pisos, vidrios, rejillas de extracción y mesas) involucrados en la fabricación de comprimidos luego de la etapa de lavado. (Berry y Nash, 1993; Jenkins y Vanderwielen, 1994).
- ✓ Determinación residual del detergente: El objetivo es evaluar la eficacia del enjuague determinando cuantitativamente los residuos de detergente que permanecen en los equipos y utensilios, ya que los detergentes también se consideran un tipo de contaminación que puede alterar la calidad o eficacia de un producto farmacéutico.

### **2.4 Selección del principio activo trazador.**

Para la selección de un principio activo trazador se consideraron los siguientes parámetros: (Zeller, 1993; Fourman y Mullen, 1993).

- ✓ Uso de equipos
- ✓ Frecuencia de fabricación
- ✓ Potencia farmacológica
- ✓ Concentración del principio activo en el producto
- ✓ Método analítico.
- ✓ Solubilidad.

## 2.5 Determinación de límites de contaminación

### 2.5.1 Límites de contaminación química para equipos y utensilios

Para establecer los límites de aceptación de residuo del trazador presente en las superficies de los equipos que están en contacto directo con el principio activo, se aplicarán los mencionados en la Guía de Inspección para la Validación de los Procesos de Limpieza de la FDA, tales límites de aceptación residual corresponden a los criterios propuestos por G. Fourman y M. Mullen. (LeBlanc,1999; Fourman y Mullen, 1993).

#### 2.5.1.1 Criterio de la dosis

**“No más de 0,001 partes de la dosis de cualquier producto aparecerá en la dosis máxima de otro producto”.**

Este valor explica la presencia de 3 factores de 10, el primero se relaciona con que los medicamentos son considerados no activos en la fracción 0,1 de su normal dosis prescrita, el segundo es un factor de seguridad y el tercero corresponde a que el programa de validación debe ser robusto, o sea, que sea lo bastante consistente para que se mantenga vigente en forma íntegra por un tiempo prolongado. (LeBlanc,1999; Fourman y Mullen, 1993).

El límite se obtiene aplicando la siguiente fórmula:

$$L1 = \frac{0,001 \times I \times K}{J} \quad (\text{ecuación 1})$$

Donde:

**L1:** Cantidad en mg de Principio Activo (p.a) del producto A \*, permitidos como límite en el equipamiento luego de su limpieza final.

**I:** Menor dosis del producto A expresada como mg de p.a. de A\* / día

**K:** Número de dosis por lote presentes en la mezcla final del producto farmacéutico subsecuente fabricado (B) \*

**J:** Dosis máxima diaria del producto farmacéutico B\* (en unidades)

### ***2.5.1.2 Criterio de las 10 ppm***

**“No más que 10 ppm del producto trazador aparecerá en otro producto”.** (LeBlanc,1999; Fourman y Mullen, 1993). La razón por la cual se aplica este criterio tiene su origen en las regulaciones establecidas en los productos alimenticios.

El límite se obtiene aplicando la siguiente formula:

$$L2 = R \times S \text{ (ecuación 2)}$$

Donde:

**L2:** Cantidad en mg de principio activo (p.a.) del producto A \*, permitidos como límite en el equipamiento luego de su limpieza final

**R:** 10 mg de principio activo A\* / Kg de producto B\*

**S:** Número de Kg por lote de mezcla final del producto B\*

\*producto A es aquel elegido como trazador, el B es cualquier producto fabricado subsecuentemente al producto A.

### **2.5.1.3 Criterio visual.**

Este criterio dice que **“no deben permanecer residuos visibles en los equipos después de aplicados los procedimientos de limpieza descritos.”** Cabe destacar que en algunos productos se cumpla los dos primeros criterios quedando aún residuos visibles en los equipos, pero esto no se considera apropiado bajo las normas de Buena Práctica de Manufactura (GMP) por lo que deben ser limpiados totalmente hasta que no se observen residuos. (Fourman y Mullen, 1993).

### **2.5.2 Límites de contaminación química para superficies.**

Para este estudio no se consideraron límites de contaminación, ya que en la literatura no se encontraron límites establecidos de contaminación para muros, vidrios, pisos y rejillas de extracción.

## **2.6 Criterios aplicados en la selección del producto farmacéutico B.**

El Producto B corresponde a aquel que se fabrica en orden siguiente al producto elegido como trazador, cuya elección va a influir en la determinación de los límites residuales más estrictos, esto quiere decir, que permita una cantidad menor de residuos del producto anteriormente fabricado.

Entonces a cada producto que se elabora en esta área se aplica las ecuaciones señaladas en los puntos 2.5.1.1. y 2.5.1.2 evaluando los siguientes criterios:

- ✓ Menor número de comprimidos por lote presentes en la mezcla final del producto.
- ✓ Mayor número de dosis por día. (en unidades)
- ✓ Menor tamaño de lote (en kg).

En la ecuación 1 y 2 estos criterios influyen sobre el valor final del límite residual, lo cual se explica de la siguiente forma:

***Parámetros a evaluar en ecuación 1:***

**K:** Corresponde al número de comprimidos por lote de la mezcla final del producto B. Este parámetro se encuentra en el numerador de la ecuación I, entonces a menor número de comprimidos del producto B mayor será la concentración del producto A ( trazador), ya que los residuos arrastrados del producto A son diluidos en el producto B. Por lo tanto, se obtiene un límite de aceptación más estricto.

**J:** Corresponde a la máxima dosis diaria del producto B (en unidades). Este parámetro aparece en el denominador de la ecuación I, entonces a mayor frecuencia de dosificación, el límite de aceptación del producto A será más estricto.

***Parámetros a evaluar en la ecuación 2:***

**S:** Corresponde al número del lote en kg de la mezcla final del producto B, entonces como el producto A se diluye en el producto B, a menor tamaño del lote fabricado del producto B más concentrado estarán los residuos del producto limpiado (trazador), por lo tanto, el límite de aceptación será mas estricto

**2.7 Métodos de muestreo para equipos y utensilios.**

Los tipos de muestreo comúnmente usados en la industria farmacéutica para la determinación de contaminación residual, son: muestreo por hisopado y por enjuague. (Ruey, 2000). Para este estudio el método de muestreo más adecuado dependerá del tipo de equipo y superficie existente en el área, para esto se realiza un reconocimiento y una inspección visual de cada equipo,

utensilio y superficie que está en contacto directo con el trazador. En el Anexo N°5 se indican los puntos de muestreo clasificados según el método utilizado y el volumen de solvente a utilizar en el muestreo.

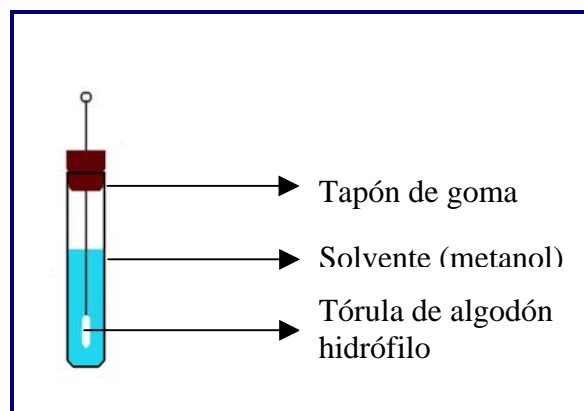
### 2.7.1 Método de Muestreo por hisopado.

Es utilizado para muestrear las superficies del área (Ej.: muros, pisos, vidrios, rejillas de extracción) con un área medida o partes completas de equipos (Ej.: Brazo de la mezcladora, cuchillos y ejes del molino). (Berry, 1993; Ruey, 1997).

El dispositivo a utilizar (Figura N°1) consiste en un tubo de ensayo provisto de una tórula de algodón hidrófilo sumergido en 5 mL de solvente (metanol) y un tapón de goma que evita la evaporación del solvente y/o contaminación de la muestra a analizar.

En este método de muestreo es necesario calcular un porcentaje de recuperación siendo este generalmente menor al 50%. (LeBlanc, 1999). En el Anexo N°7 se describe su determinación.

FIGURA N°1





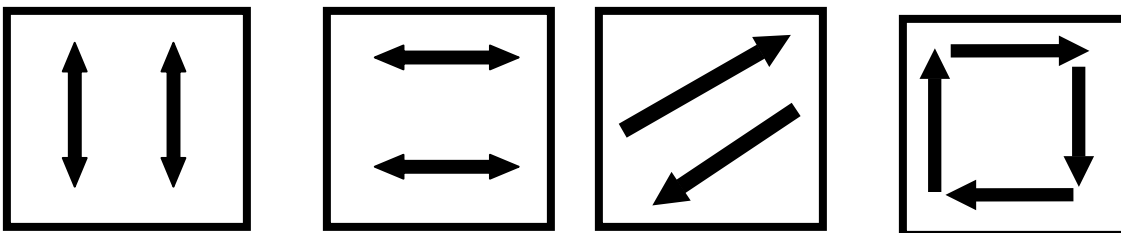
**2.7.1.1 Procedimiento del Método de Muestreo por hisopado para equipos y utensilios.**

- ✓ Humedecer el hisopo con el solvente (metanol).
- ✓ Hisopar en una dirección determinada la superficie del equipo o utensilio.
- ✓ Entre cada pasada enjuagar el hisopo con el solvente para evitar saturación del p.a. en el algodón.
- ✓ Repetir el hisopado pero en dirección perpendicular al pasado inicial.
- ✓ Finalmente guardar la muestra bien tapada y refrigerar hasta su análisis.

**2.7.1.2 Procedimiento del método de muestreo por hisopado para superficies.**

- ✓ Humedecer el hisopo con el solvente (metanol).
- ✓ Hisopar una superficie de 400 cm<sup>2</sup>, para esto se utiliza un marco de alambre como referencia.
- ✓ Pasar el hisopo en diferentes direcciones como se muestra en figura N°2.
- ✓ Entre cada pasada enjuagar el hisopo con el solvente para evitar saturación del p.a. en el algodón.
- ✓ Repetir el hisopado siguiendo las direcciones mostradas en la figura 2.
- ✓ Al finalizar guardar la muestra bien tapada y refrigerar hasta su análisis.

**FIGURA N°2**



### **2.7.2 Método de muestreo por enjuague para equipos y utensilios.**

Este método tiene como ventaja cubrir grandes áreas y llegar a partes que son difíciles de muestrear. Las partes completas de equipos se muestrean con un volumen determinado de solvente, en donde se solubiliza el principio activo que se quiere detectar luego del lavado final del equipo. Es por esto, que el principio activo trazador debe poseer buenas características de solubilidad con el solvente de muestreo. (Jenkins, 1994; Ruey, 2000).

#### ***2.7.2.1 Procedimiento de muestreo por enjuague aplicados a piezas de equipos.***

- ✓ Medir el volumen inicial de solvente (metanol) a utilizar.
- ✓ Con una pipeta tomar fracciones del solvente y enjuagar la superficie del equipo abarcando la totalidad del área a muestrear. Repetir este procedimiento.
- ✓ Medir la cantidad del solvente recuperado. Envasarlo en botellas cerradas y en refrigeración hasta su análisis.

### **2.8 Análisis de muestras.**

#### **2.8.1 Método analítico para la cuantificación del trazador.**

Para la determinación del trazador presente en las muestras se utilizó como referencia el método Cromatográfico por HPLC para Atorvastatina Cálctica Amorfa empleado por el Dpto. de Control de Calidad. Las condiciones de trabajo son las siguientes:

✓ *Equipo:*

Cromatógrafo líquido de alta resolución (HPLC).

Partes del equipo:

Detector UV-VIS

Inyector automático autosampler

Bomba

Software

✓ *Condiciones cromatográficas:*

Columna: 5µm, C8

Flujo: 1,0 mL/ minuto

Volumen 20µl

Longitud de onda: 246 nm

Tiempo de retención: aprox. 12,17 min

Tiempo de corrida: 30 minutos

Fase móvil 100%: buffer Acetato de Sodio x 3 H<sub>2</sub>O 50mM (55%): acetonitrilo HPLC (45%).

✓ *Condiciones de operación del equipo ( software):*

Método: Atorvastatina.

Aplicación: Hipocolesterolémico

En el Anexo N°6 se incluye la Validación del Método Analítico de acuerdo a los parámetros de desempeño establecidos por la USP-27 para la categoría II.(The United Status Pharmacopeia, 2004; Weed, 1999).

## **2.8.2 Preparación de muestras**

### ***2.8.2.1 Preparación de muestras por hisopado***

- ✓ En un baño de ultrasonido sonicar por 15 minutos a potencia y desgasificación media el dispositivo que contiene el hisopado.
- ✓ En un matraz aforado de 10 mL trasvasijar en forma cuantitativa el hisopado (presionando la tórula por las paredes del tubo).
- ✓ Luego, agregar al tubo 2 mL de metanol y llevarlo al baño de ultrasonido por 10 minutos en las mismas condiciones que el punto anterior.
- ✓ Luego trasvasijar el contenido al matraz aforado (presionando la tórula por las paredes del tubo).
- ✓ Agregar 2 mL de metanol por las paredes del tubo y traspasar al matraz.
- ✓ Aforar el matraz de 10 mL con metanol, y con una jeringa sacar 5 ml y filtrar a través de una carcasa tipo Millex provista de un filtro Millipore.
- ✓ Cargar un vial para HPLC rotulado.

### ***2.8.2.2 Preparación de muestras por enjuague***

- ✓ Medir el contenido recuperado del muestreo en una probeta.
- ✓ Con una jeringa tomar 5 mL y filtrarla a través de una carcasa tipo Millex provista de un filtro Millipore. Luego cargar un vial para HPLC rotulado.

### **3 AGENTE DE LIMPIEZA**

#### **3.1. Detergente en estudio**

En este estudio se utilizó como agente de limpieza un detergente alternativo descrito como álcali aniónico (aplicado a la limpieza de equipos y utensilios del área en estudio). Este detergente reemplaza al que habitualmente se utiliza en el lavado.

La estructura del detergente permite la remoción total de partículas de suciedad ya que contiene una cadena hidrocarbonada lipofílica y una porción iónica hidrofílica, actuando como un emulsificador.

Los detergentes se clasifican como catiónicos (positivamente cargados), no iónicos, switerónicos (contienen iones positivos y negativos en la misma molécula) y aniónicos (cargados negativamente), a este último corresponde el detergente en estudio.

Las especificidades del detergente se indican en el Anexo N°3.

#### **3.2 Efectividad del enjuague**

Para determinar la efectividad del enjuague se cuantificó por Cromatografía UV las trazas del detergente en estudio que permanecen en los equipos y utensilios luego del lavado final de estos, cuyo objetivo es evaluar la eficacia del enjuague determinando cantidad de residuos de detergente ya que también se considera contaminación que puede alterar la calidad o eficacia de un producto farmacéutico.

### **3.3 Limite de contaminación del detergente**

En bibliografía no se establecen límites de contaminación de detergente para equipos y utensilios, por lo tanto se consideran los mismos criterios de contaminación determinados para un principio activo, ya que al igual que éste, el detergente se considera como contaminante. Por lo tanto se aplicará el criterio de las 10 ppm, mencionado en el punto 2.5.1.2.

### **3.4 Método de muestreo para análisis cuantitativo del detergente.**

El método de muestreo utilizado es por enjuague, aplicado a equipos y utensilios después que se han aplicado los procesos de lavado con el detergente en estudio.

El solvente de arrastre que se utiliza en este muestreo es agua apirogénica desionizada filtrada por membrana 0,22  $\mu\text{m}$ , se prefiere este tipo de agua para eliminar interferentes que influyen en la medición de las muestras

### **3.5 Procedimiento de muestreo por enjuague**

- ✓ Con un volumen determinado de agua apirogénica, enjuagar 3 veces la superficie del equipo a muestrear (con porciones de aprox. 20 mL para abarcar la superficie completa).
- ✓ Recolectar y medir el volumen en frascos previamente rotulados y lavados con agua apirogénica. Guardar los frascos tapados y en refrigeración.

### **3.6 Método analítico para la cuantificación del detergente.**

Para la determinación cuantitativa del detergente, el proveedor entrega información de diferentes métodos analíticos posibles a usar, en este estudio se utiliza el método de espectrofotometría UV, bajo las siguientes condiciones de trabajo:

- ✓ Equipo: Espectrofotómetro UV, Lámparas: UV-VIS
- ✓ Cubetas: Cuarzo 1 cm<sup>2</sup>
- ✓ Longitud de onda: 221 nm
- ✓ Blanco y solvente de muestras: Agua apirogénica desionizada filtrada por membrana 0,22 µm.

En el Anexo N°8 se encuentra la Validación del Método Analítico para la cuantificación de detergente residual.

### **3.7 Preparación de muestras por enjuague**

- ✓ Medir el contenido recuperado del muestreo en una probeta.
- ✓ Filtrar las muestras por filtro de fibra de vidrio 125 mm
- ✓ Diluir las muestras, cuando sea necesario.

## RESULTADOS Y DISCUSIONES

### 1. LIMPIEZA

#### 1.1 Evaluación de los procedimientos escritos de limpieza.

Según las Prácticas Adecuadas de Fabricación (PAF), adoptadas en Chile por resolución del Ministerio de Salud, en su sección 14.49 señala “deben establecerse procedimientos por escrito por los cuales se asigne la responsabilidad por el saneamiento, describiendo detalladamente los horarios de limpieza, métodos, equipos y materiales a ser empleados y las instalaciones objeto de limpieza”.

Uno de los objetivos de este trabajo es la revisión y actualización de los Procedimientos Operativos Estándar de Limpieza (POS). Para esto, lo primero que se realizó fue la visualización del proceso del lavado de cada uno de los equipos del área comparando lo escrito con los procedimientos de lavado que se realizan en la práctica a superficies del área, equipos y utensilios. Se encontraron algunas diferencias con lo escrito, actualizándose los POS respectivos. Con esto aseguramos la reproducibilidad en la aplicación de los procedimientos escritos de limpieza y que no exista variación en los resultados del estudio de validación.

Toda industria farmacéutica debe regirse bajo las normas establecidas en las Prácticas de Buena Manufactura o Good Manufacturing Practices (GMP) reconocidas por la Organización Mundial de la Salud y adoptadas por resolución del Ministerio de Salud. La GMP en su subparte D 211.67 sobre la limpieza de equipamiento y mantención dice: (Rokville, 2004).



1.-Los equipos y utensilios deben ser limpiados, mantenidos y sanitizados a intervalos apropiados para prevenir la contaminación.

2.-Se establecerán y se seguirán procedimientos escritos para la limpieza y mantención de equipos, incluyendo utensilios empleados en la manufactura, procesamiento, envasado o almacenamiento de medicamentos, los cuales deben ser lo suficientemente detallados para capacitar a los operadores en la limpieza de cada tipo de equipo de manera efectiva y reproducible. Estos procedimientos deben incluir:

- ✓ Asignación de responsabilidad para la limpieza del equipamiento.
- ✓ Programas o calendarios de limpieza, incluyendo cuando sea apropiado, programas de sanitización.
- ✓ Una descripción suficientemente detallada de los métodos y materiales, incluyendo dilución de agentes de limpieza para limpiar los equipos y los métodos de armado y desarmado de los equipos si fuese necesario para asegurar la limpieza apropiada.
- ✓ Remoción o eliminación de la identificación del lote anterior.
- ✓ Protección de la contaminación de los equipos limpios antes de usarse.
- ✓ Inspección de la limpieza del equipo inmediatamente antes de su uso.

Los POS que se utilizan en esta área se describen en la Tabla N°2, estos fueron revisados si cumplían con las exigencias que establece las normas GMP, para lo cual se elaboró una lista de chequeo con 7 preguntas (Anexo N°4). A continuación en la Tabla N°1 se indican los resultados obtenidos en la revisión. (ISP, 1997).

TABLA N°1: Lista de chequeo de acuerdo a normas del ISP y las GMP de la FDA.

<b>PREGUNTAS SEGÚN GMP DE LA FDA</b>		<b>SI</b>	<b>NO</b>
1	Existen procedimientos escritos (POS), para la mantención y limpieza de equipos y utensilios?	√	
2	Este POS:		
2.1	Indica responsables en la limpieza y mantención de equipos?	√	
2.2	Describe en forma detallada los métodos, equipos, materiales y servicios, usados en las operaciones de limpieza y mantenimiento?	√	
2.3	Señala el método de armado y desarmado de los equipos para su limpieza.	√	
2.4	Indica el momento en que se debe realizar la limpieza del área, equipo o utensilio, o, si es apropiado, un programa de limpieza y sanitización.	√	
2.5	Especifica la remoción de los sistemas de identificación de la serie de producto una vez terminada su fabricación.		√
2.6	Establece que los equipos y utensilios sean protegidos de contaminación previo a su uso?	√	
2.7	Establece identificar el equipo como “limpio” después de su limpieza? (colocar la etiqueta de limpieza en el equipo y en el cubículo)	√	
2.8	Establece la inspección visual del equipo limpio antes de su uso?	√	
<b>PREGUNTAS SEGÚN ISP</b>			
3	El POS incluye:		
	Nómina de productos a usar.	√	
	Modo de usar ( concentraciones)	√	
	Con qué se lava enjuaga y sanitiza?	√	
4	Al comparar el procedimiento escrito con el realizado en la práctica ¿se realizan las etapas exactamente como están descritas? Si no es así ¿cómo se llevan a cabo?	√	
5	En este POS:		
	Se encuentran en orden real las etapas descritas en el procedimiento? Si no es así ¿ cuál es el orden real?	√	
	Existen etapas que se realizan, pero no están descritas? ¿Cuales?	√	
	Existen etapas que no se realizan, pero están descritas? ¿Cuáles?	√	
6	¿Se señala si existe un detergente alternativo al de uso habitual?		√
7	Se señalan los tiempos de lavado y enjuagues? Si no es así ¿cuáles son los tiempos?		√

Cada POS fue sometido a su evaluación a través de esta lista de chequeo, arrojando resultados de los que se puede detallar:

1 Existen procedimientos escritos de limpieza con formato POS (procedimiento estándar operativo) para equipos y superficies (vidrio, muros, pisos, rejillas de extracción). Pero existen utensilios que no tienen POS como son las espátulas, poruñas y otros. El detector de metales también carece de POS, por lo que se recomienda la elaboración de dichos procedimientos.

2.1 Todos los POS disponibles en el Área de Sólidos no Penicilínicos indican “es responsabilidad del supervisor del área, (en el caso de esta área es el Químico Farmacéutico Jefe de la Sección) hacer que este procedimiento sea entendido y aplicado por los operarios involucrados”. En el caso de los POSs de programa de aseo en sección de Preparados Sólidos no Penicilínicos indica “es responsabilidad de una empresa externa de limpieza supervisar y dar a conocer al personal que tiene a su cargo el procedimiento de operación, además el Jefe de Producción Sólidos deberá chequear constantemente que sus necesidades de aseo sean cumplidas según normas GMP”.

En el caso del mantenimiento de los equipos y área la responsabilidad recae en el Jefe de Sección del Área y al Ingeniero de Mantención.

2.2 Los POSs relacionados con el lavado de equipos y superficies indican el orden de cada etapa del procedimiento de lavado (enjuague inicial, lavado, enjuague final) y los materiales (tales como gasa, escobillas, y otros) que se utilizan para facilitar la limpieza de los residuos difíciles de remover. La descripción de estos puntos no estaba suficientemente detallada, por lo que se incluyeron en los POSs actualizándolos.

2.3 Todos los POSs de limpieza establecen detalladamente procedimientos de desarmado de los equipos después de la fabricación de producto farmacéutico para luego ser lavados. También se señala el procedimiento de armado de ellos después de aplicados los procedimientos de limpieza

2.4 En la mayoría de los procedimientos escritos de limpieza (POSs) se menciona que “la frecuencia de limpieza del equipo es después de terminar la fabricación de cada producto”. Los POSs que no contenían este punto fueron actualizados. En el caso de la frecuencia de limpieza del área y cubículos esta se define en el POS “Programa de Aseo en Sección de Preparados Sólidos no Penicilínicos” y dice que “el aseo deberá efectuarse diariamente al finalizar la jornada laboral y además al término de cada producto”.

Para sanitizar se utiliza una solución de alcohol etílico 70% preparado según el POS correspondiente, la frecuencia de uso de esta solución se describe de la siguiente forma “ una vez que el equipo o material esté limpio, pulverice una solución de alcohol etílico al 70%. Esta operación se debe realizar justo antes de emplear el equipo”.

2.5 En los procedimientos escritos no se establece la remoción de la identificación del producto recién fabricado, por lo que se recomienda agregar este punto en los POSs, previo al punto en que se avisa a los encargados que realizan la limpieza del cubículo o área. Aunque este procedimiento no se detalla en los POS si se realiza por los operarios responsables de la limpieza antes que sea limpiado el área o cubículo.

2.6 En todos los POSs se indica “cubrir el equipo con una manga plástica”, este procedimiento se realiza una vez que se han limpiado los equipos, esto también se aplica a los utensilios aunque no existan POSs de limpieza.

2.7 En todos los POSs de limpieza de equipos se establece que “cubrir el equipo con una manga plástica. Colocar una etiqueta de limpieza de equipo, donde se indique:

- ✓ Máquina limpiada
- ✓ Nombre y serie del último producto
- ✓ Nombre de la persona que efectuó la limpieza del equipo
- ✓ Fecha de la limpieza
- ✓ Nombre de la persona que controló la limpieza del equipo.

Nota: el ítem “nombre de la persona que controló la limpieza del equipo” debe ser llenado por el operario que ocupe el equipo en la siguiente fabricación, quien deberá constatar que no hay residuos de polvo visible.

En el caso de la limpieza del área se establece que “una vez finalizada y aprobada la limpieza del cubículo, colocar una etiqueta de limpieza de áreas donde se indique”:

- ✓ Área limpiada
- ✓ Nombre y serie del último producto
- ✓ Nombre de la persona que efectuó la limpieza y fecha
- ✓ Nombre de la persona que controló la limpieza (operador encargado).

2.8 En todos los POSs de limpieza se especifica que el operario que ocupe el equipo en la siguiente fabricación debe constatar que no haya residuos visibles luego de haber realizado el procedimiento de lavado. En el caso de las áreas o cubículos el operario encargado de la fabricación debe inspeccionar el área antes de su uso, esto no se especifica en los procedimientos escritos por lo que se recomienda agregar este punto en los POS de limpieza.

3.- Todos los POSs de limpieza indican el o los agentes de limpieza que se utiliza en la etapa de lavado. Este estudio se realiza con un detergente alternativo preparado a una concentración de 1%, de adaptarse el uso de este detergente, se debe sustituir el detergente en todos los POSs de limpieza. En la etapa de lavado se especifica el agua a utilizar y la temperatura a la cual debe estar en la etapa de enjuague inicial, lavado y enjuague final.

4.- Para la evaluación de este punto se procedió a comparar los procedimientos escritos con lo realizado en forma práctica, para esto se presencié el lavado de cada equipo y con el POS en mano se visualiza el procedimiento de limpieza realizada por el operario responsable. No encontrándose diferencias en la etapa de lavado.

5.- De lo que se explica en el punto anterior, en la evaluación de los POSs no se encontraron diferencias en el orden del procedimiento de lavado, (enjuague inicial, lavado, enjuague final), tampoco se realizan etapas que no están descritas y viceversa.

6.-Casi en la totalidad de los POSs de limpieza se indica el detergente alternativo al que se utiliza habitualmente lo que se recomienda ser incluido en los puntos en que se especifica la etapa de lavado.

7.- En los POSs no se especifican el tiempo de lavado, lo que fueron medidos en cada etapa y se incluyó en cada POS el tiempo promedio medido de varios lavados.

Tabla N°2: POSs existentes en el Área de Fabricación de Sólidos no Penicilínicos.

<b>TITULO</b>
Limpieza de los Mezcladores de Pantalón del Área de Producción de Sólidos no Penicilínicos.
Limpieza de la Mezcladora Amasadora
Desmontaje y Limpieza del Tamizador
Desmontaje y Limpieza del Molino
Limpieza del Sistema de Recubrimiento de Comprimidos (pailas y ductos)
Limpieza del Sistema de Atomización para Recubrimiento de Comprimidos (pistolas y estanque)
Limpieza y Control de Tamices y Mallas
Limpieza de Tableteras Rotatorias
Manejo de Punzones y Matrices de Tableteras (almacenamiento, limpieza y mantención.)
Limpieza de Desempolvador de Comprimidos.
Limpiezas de las Manguillas del Secador de Lecho Fluido y del Molino
Desarmado y Limpieza Máquina Granuladora .
Desarmado y Limpieza Transportadora de Polvo.
Limpieza Aspirador de Polvos.
Desarmado, Limpieza y Armado de Aspiradora.
Programa de Aseo en Sección de Preparados Sólidos no Penicilínicos

Uso de Solución de Alcohol Potable al 70% para Sanitizar Equipos del Área de Producción Sólidos.
Desmontaje y Limpieza del Filtro de Mangas Secador por Lecho Fluido.
Limpieza del Secador por Lecho Fluido.

Después de esta revisión de los POSs se actualizaron los siguientes procedimientos que corresponden a limpieza de equipos y utensilios.

<b>TITULO</b>
Limpieza de los Mezcladores de Pantalón del Área de Producción de Sólidos no Penicilínicos.
Limpieza de la Mezcladora Amasadora.
Desmontaje y Limpieza del Tamizador.
Desmontaje y Limpieza del Molino.
Limpieza del Sistema de Recubrimiento de Comprimidos (pailas y ductos)
Limpieza del Sistema de Atomización para Recubrimiento de Comprimidos (pistolas y estanque).
Limpieza y Control de Tamices y Mallas.
Limpieza de Tableteras Rotatorias.
Limpieza del Secador por Lecho Fluido.
Limpiezas de las Manguillas del Secador de Lecho Fluido y del Molino.
Desmontaje y Limpieza del Filtro de Mangas Secador por Lecho Fluido.



## **2.-Evaluación de la efectividad de los POSs de limpieza.**

La evaluación de la eficacia de los procedimientos de limpieza ocupados en esta área, se realiza a través de la determinación cuantitativa de los residuos del principio activo elegido como trazador que permanecen aún después de efectuar los procedimientos de lavado.

### **2.1 Selección del principio activo trazador:**

Los parámetros que se consideran para seleccionar el principio activo trazador son:

- ✓ Uso de equipos
- ✓ Frecuencia de fabricación
- ✓ Potencia farmacológica
- ✓ Concentración del Principio Activo en el producto
- ✓ Método Analítico
- ✓ Solubilidad.

Para visualizar el cumplimiento de estos criterios sobre la totalidad de los productos que se fabrican en esta área, se procedió al método de agrupamiento de éstos para seleccionar el “peor caso”. En el Anexo N°9 se mencionan cuatro productos farmacéuticos posibles candidatos, eligiendo como trazador al principio activo Atorvastatina Cálcica amorfa, debido a que cumple con la mayoría de los requisitos mencionados.

En el Anexo N°10 se indica el proceso de manufactura de la Atorvastatina Cálcica en comprimidos.

## 2.2. Parámetros de selección del producto B en ecuación 1

En la Tabla N°3 se indican 5 productos pre-seleccionados de los cuales se eligió el principio activo Famotidina.

Los parámetros a evaluar se describen a continuación:

**J:** Se considera la dosificación de Famotidina 20 mg, para el tratamiento del Síndrome de Zollinger- Ellison que se puede administrar hasta un máximo de 480 mg/día por lo tanto su frecuencia de dosificación cada 1 hora, permite administrar 24 comprimidos al día. (PR Vademécum, 2003)

**K:** De los dos lotes que se fabrica famotidina comprimidos se considera el número de dosis por lote más pequeño.

Tabla N°3: Lista de productos para la selección del producto subsecuente B.

<b>ELECCIÓN DEL PRODUCTO B</b>		
<b>PRODUCTO</b>	<b>TAMAÑO LOTE</b>	<b>DOSIS MÁXIMA DIARIA</b>
	<b>N° COMPRIMIDOS</b>	
Famotidina comp. 20 mg	320.000	24
	160.000	
Famotidina comp. 40 mg	240.000	12
	640.000	
	200.000	
Paracetamol comp. 500 mg	100.000	8
	70.000	
Buspirona comp. 5 mg	150.000	12
Alopurinol comp. 100 mg	120.000	8
	400.000	
	300.000	

Nota:

- ✓ De la totalidad de los productos que se elaboran en el Área de Sólidos no Penicilínicos, se consideran posibles candidatos aquellos que tienen una frecuencia de dosificación igual o mayor a 8 comprimidos al día.
  
- ✓ Como cada producto tiene más de un tamaño de lote de fabricación se elige el menor tamaño.

### **2.3 Parámetros de selección del producto B en ecuación 2**

De la totalidad de los productos que se fabrican en esta área, en cinco de éstos tal como se muestra en la Tabla N°4, el tamaño del lote en Kg es bajo. Teniendo un límite más estricto con Aciclovir 400mg, criterio que se utiliza en la ecuación 2 y que se describe a continuación:

**S:** Se considera el lote en Kg del producto cuyo límite es el más estricto, este corresponde a Aciclovir 400 mg.

Tabla N°4: Productos preseleccionados para la elección del producto B.

<b>ELECCIÓN DEL PRODUCTO B</b>	
<b>PRODUCTO</b>	<b>TAMAÑO LOTE (KG)</b>
Aciclovir 400 mg	10,4
Ácido Alendrónico 35 mg	11,1
Metoclopramida	13
Lormetazepam 2 mg	13
Venlafaxina 50 mg	13,5

## **2.4 Determinación de límites de contaminación:**

### **2.4.1 Cálculo de límites de contaminación para equipos y utensilios**

#### **2.4.1.1 Criterio de la dosis**

Según la ecuación indicada en el punto 2.5.1.1 de la sección de materiales y métodos, los valores de los parámetros indicados son los siguientes:

**L1:** Límite residual (mg) permitidos de Atorvastatina Cálctica, como contaminación de equipos y utensilios después de aplicarse el procedimiento de lavado.

**I:** 10 mg del producto A (trazador) / día (dosis habitual inicial al día).

**K:** 160.000 comprimidos / lote de mezcla final del producto B.

**J:** 24 comprimidos del producto B/día.

$$L1 = \frac{0,001 \times 10 \text{ mg} \times 160.000}{24}$$

**L1= 66,6700 mg DE ATORVASTATINA CÁLCICA**

*Por lo tanto, “no más que 66,6700 mg de Atorvastatina Cálcica serán aceptados como la sumatoria de los residuos encontrados en las superficies de equipos y utensilios que están en contacto directo con el producto.”*

#### **2.4.1.2 Criterio de las 10 ppm**

Según la ecuación mostrada en el punto 2.5.1.2 de la sección de materiales y métodos, los valores de los parámetros indicados son:

**L2:** Cantidad en mg de Atorvastatina Cálcica, permitidos como limite en el equipamiento luego de su limpieza final.

**R:** 10 mg de Atorvastatina / Kg de Aciclovir

**S:** Número de Kg por lote de mezcla final de Aciclovir .

$$L2= 10 \text{ mg/kg} \times 10,4 \text{ kg} = 104 \text{ mg de Atorvastatina Cálcica}$$

*Por lo tanto, “no más que 104 mg de Atorvastatina serán aceptados como la sumatoria de los residuos encontrados en las superficies de equipos y utensilios que están en contacto directo con el producto”.*

Para el estudio de la eficacia de los procedimientos de limpieza en superficies de equipos, utensilios y el área de fabricación de comprimidos, se elige como límite residual el criterio de la dosis por ser el más estricto de los dos.

#### **2.4.2 Criterio visual**

Este criterio se basa en que **“no deben permanecer residuos visibles en los equipos y utensilios después de aplicados los procedimientos de limpieza descritos”** y si le sumamos el criterio de la dosis, el límite sería de la siguiente forma:

*“No más que 66,6700 mg de Atorvastatina serán aceptados como la sumatoria de los residuos encontradas en las superficies de equipos y utensilios que están en contacto directo con el producto, además no deben quedar residuos visibles en éstos después de haber aplicado los procedimientos de limpieza descritos”.*

#### **2.5 Procedimientos de muestreo**

Los procedimientos de muestreo utilizados en este estudio fueron los mencionados en el punto 2.7 de la sección materiales y métodos, estos son: método de hisopado y el método de enjuague. En el método de hisopado se necesita calcular un porcentaje de recuperación del trazador desde el hisopo, siendo este el 37,4308%. El desarrollo y resultado se muestra en el Anexo N° 7. Tanto, para el método de enjuague y por hisopado, el solvente de arrastre utilizado en este estudio fue metanol.

## **2.6 Determinación cuantitativa de contaminación química en superficies del área, equipos y utensilios.**

En las tablas N°5 y 6 se indican los resultados de contaminación residual de Atorvastatina Cálcica, que permanece aún después de aplicación de los procedimientos de limpieza a los equipos, utensilios y superficies del área en estudio, luego de la fabricación de 2 series de Atorvastatina comprimidos.

### **2.6.1 Análisis de carry-over presente en equipos y utensilios.**

De acuerdo a los resultados que se muestran en las Tabla N°5 la cantidad total de Atorvastatina Cálcica entregada como carry-over, luego de la fabricación de 1 serie de comprimidos es de 90,8885 mg, cantidad que se encuentra por sobre el límite de aceptación residual (66,67mg según criterio de la dosis).

Existen puntos críticos de contaminación, estos pueden ser fácilmente visualizados en el Gráfico N°1 donde se muestran los valores de carry-over de las muestras de la serie 1 como porcentaje del promedio total de Atorvastatina encontrada. Aquellas partes que presentan mayor cantidad de Atorvastatina corresponden a la manguilla y la paila del secador por lecho fluido, con un carry-over de 47,9079 mg (52,71 % del carry-over total) y 22,5688 mg (24,83 %) respectivamente, posterior a éstas se encuentran la manguilla del molino con una cantidad de Atorvastatina de 3,7216 mg (4,09%), el cuerpo interior del secador por lecho fluido con un 3,451 (3,8 %) de Atorvastatina Cálcica, la paila de recubrimiento con un carry-over de 3,3339 (3,67 %) y la tolva del molino con un carry-over de 3,1612 mg (3,48%).

De esto podemos decir que aquellas muestras que presentan mayor cantidad de Atorvastatina Cálctica corresponden a componentes del secador por lecho fluido, que es el equipo nuevo que no había sido sometido a estudio de Validación de Limpieza anteriormente. La paila de este equipo posee una base de malla cuya estructura retiene con facilidad el polvo que quiere ser removido. El otro punto corresponden a las manguillas de género cuya remoción de los residuos se dificulta puesto que el sistema de lavado manual no permite un efectivo lavado y enjuague, debido al exceso de peso que genera el agua sobre las manguillas. De los otros puntos de contaminación se puede decir que el tamaño, forma y posición de las partes dentro del equipo hace más difícil su limpieza, como es el caso del cuerpo del secador, la paila de recubrimiento y la tolva del molino.

### **2.6.2 Mejoramiento de la eficacia de los procedimientos de lavado en equipos y utensilios.**

Debido al alto porcentaje de carry-over presentes en los equipos y utensilios después de su limpieza final se procedió a reevaluar los procedimientos de limpieza, modificando los procedimientos de lavado y aumentando el tiempo de enjuague. Se tomaron muestras de una 2ª serie de Atorvastatina comprimidos. Las modificaciones fueron las siguientes: aumento de los tiempos de enjuague en aquellos equipos con contaminación residual alta, cambio de los mecanismos de lavado, como es el caso de la manguilla del secador por lecho fluido en que su limpieza manual fue reemplazada por una limpieza mecánica. Además para el lavado de las mallas (base de la paila del secador por lecho fluido, del molino y del tamizador) se utilizó una hidrolavadora, cuyo fin es de remover aquellas partículas que quedan retenidas por un mecanismo de aumento en la presión del agua.



En el Gráfico N°1 se observa la comparación que existe entre los residuos de Atorvastatina que aportan las partes de equipos y utensilios de la serie N°1 y la serie N° 2, luego de la aplicación de los cambios nombrados anteriormente. Se observa una reducción considerable del carry-over encontrado en la serie N°1 (90,8885 mg), tanto en cada muestra como en la totalidad de los residuos que aporta la serie N° 2 siendo este un 3,58% (2,3885 mg de Atorvastatina) de la cantidad máxima permitida (66,67 mg según criterio de la dosis). Con esto podemos confirmar que la modificación realizada a los procedimientos de limpieza aplicados a equipos y utensilios disminuyen en forma efectiva la contaminación cruzada de principio activo hacia el producto farmacéutico subsecuentemente fabricado, y que eliminan los residuos a niveles previamente determinados como aceptables.

En el Gráfico N°2 se observa el porcentaje de mejoramiento de los procesos de lavado, en aquellas partes que se detectaron altas cantidades de carry-over, en el cual se comparó la cantidad (mg) de principio activo obtenido en el segundo lote con los del primer lote. La mayoría de los procedimientos disminuyeron más de la mitad de carry-over entregado por cada equipo.

Cabe destacar que no se observaron residuos visibles en la superficie de equipos y utensilios.

Tabla N°5: Cuantificación de Atorvastatina Cálcica encontrados en equipos y utensilios.

Equipo	Código	Lugar Muestra	mg Atorvastatina 1ª serie	mg Atorvastatina 2ª serie
Tamizador	SW1	Malla (tamiz)#30	0,1912	0,2043
	Sw2	Marco superior	0,3104	0,0140
	SW3	Marco inferior	0.0986	0.0250
	SW4	Protección gomas tuercas	0,1590	0,0446
Mezcladora Amasadora	H1	Pailas	0,4214	0,1185
	H2	Brazo	0,1640	0,1287
Molino	F1	Bandeja alim. Tolva	N.D	N.D
	F2	Tolva	3,1612	N.D
	F3,1 F3,2	Malla 375 Malla 033	1,5519 0,4627	0,0348 0,2244
	F4	Cuchillos, ejes y zona de descarga	0,4574	0,0570
	F5	Manguilla	3,7216	0,0465
Tabletera	ST1	Tolva	0,1909	N.D
	ST2	Rejilla recepción	0,0634	N.D
	ST3	Protección goma	0,3182	0,1564
	ST4	Tamiz	N.D	N.D
	ST5	Plato de matrices	0,1612	0,1804
	ST6	Cuños	0.5244	0.1713
	ST7	Bandeja salida Comn	N.D	N.D
	ST8	Detector de metales	0,4340	0,0386
	ST9	Matrices	0,3069	0,0696
Secador de lecho fluido	C1	Pailas	22,5688	0,1499
	C2	Manguilla	47,9079	N.D
	C3	Cuerpo interior	3,4510	0,1924
Mezclador de pantalón	PANT.	Cuerpo interior	0,8073	0,1846
Pailas de recubrimiento	Rec.	Pailas	3,3339	0,3475
Poruña grande	U1	Completa	N.D	N.D
Espátula grande	U2	Completa	0,0399	N.D
Espátula chica	U3	Completa	0,0783	N.D
<b>TOTAL mg Atorvastatina Cálcica Amorfa</b>			<b>90,8885</b>	<b>2,3885</b>

Nota: N.D. ( no detectable) concentración bajo 0,242µg/ml

**Gráfico N°1:** Cantidad (mg) de Atorvastatina Cálceica encontrados en equipos y utensilios.

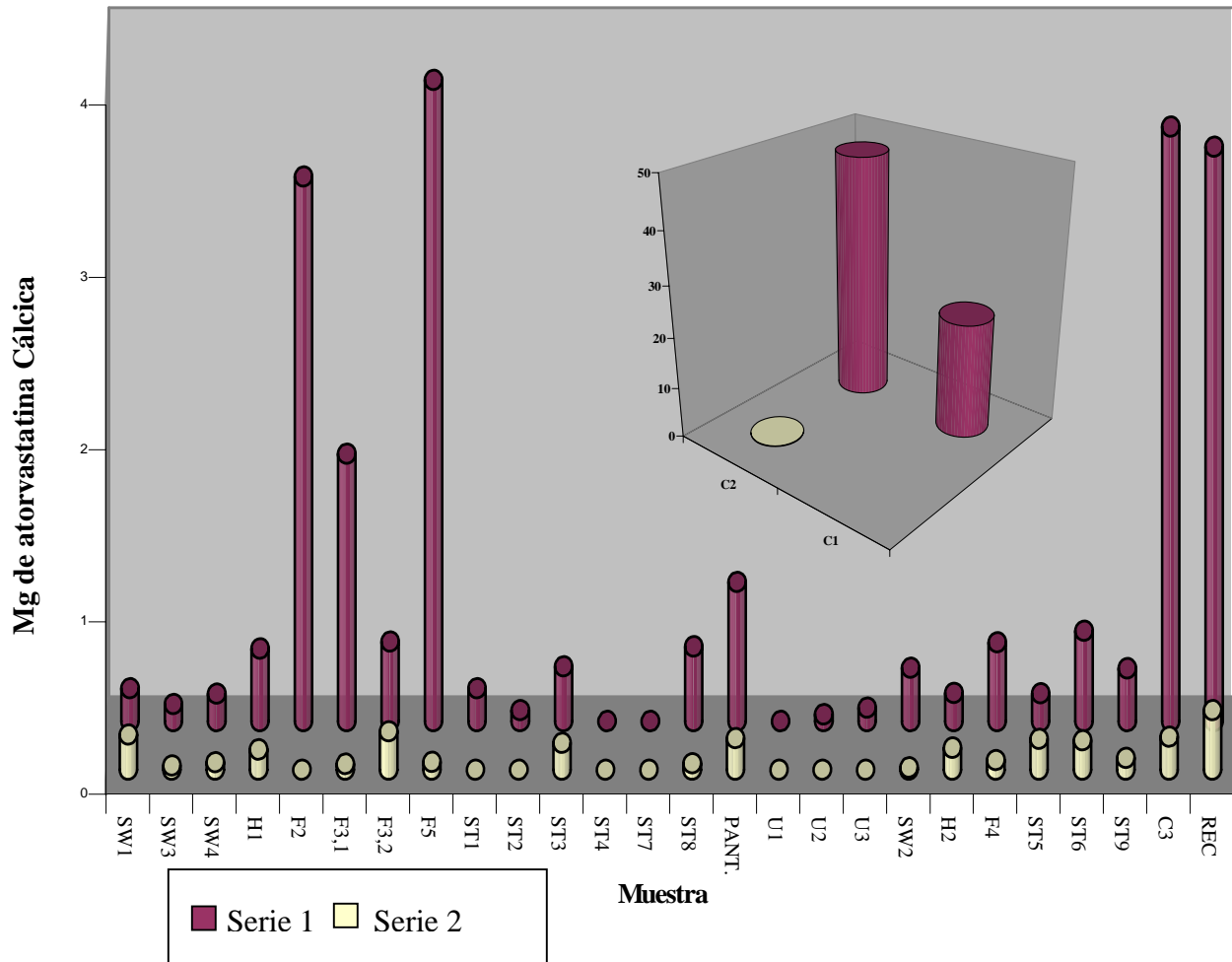
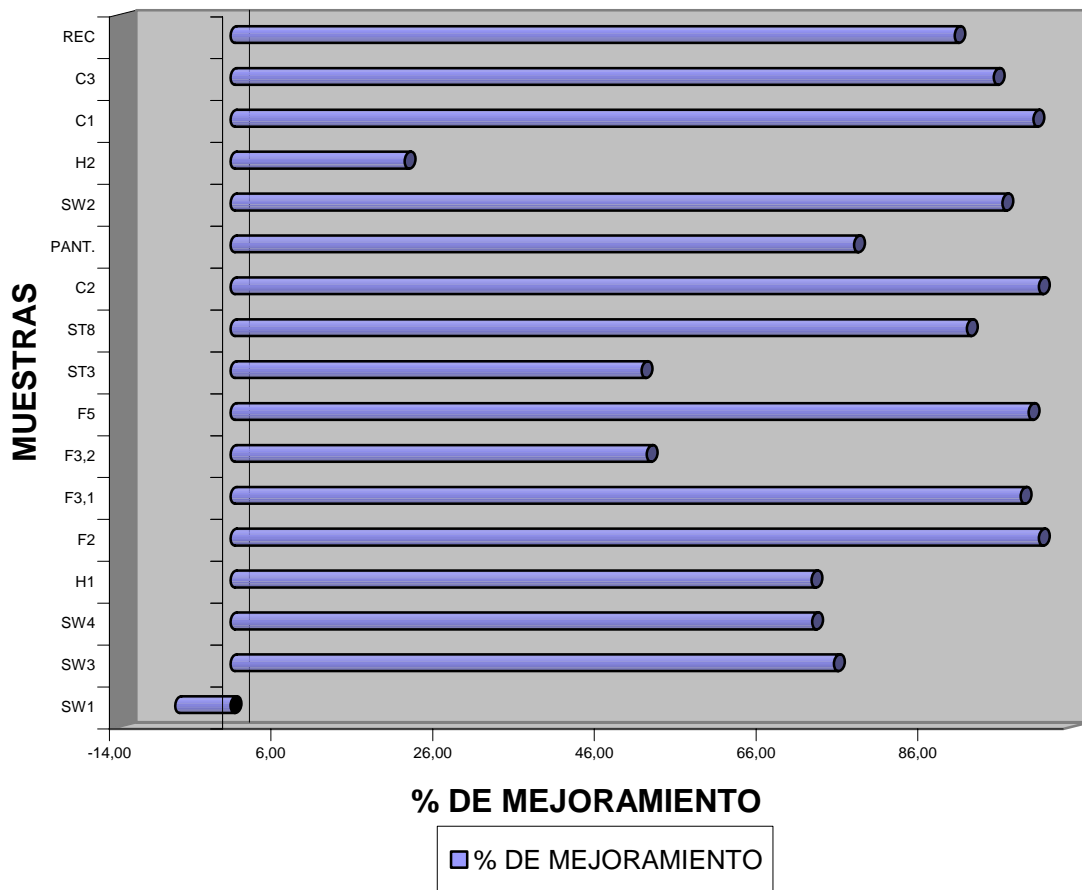


Grafico N°2: porcentaje de mejoramiento de los procesos de limpieza aplicados a superficies de equipos en el área de sólidos no penicilínicos.



### **2.6.3 Cantidad de trazador en superficie del área**

En el punto 2.5.2 en la sección de materiales y métodos se señaló que no existen límites de contaminación descritos en la literatura, para vidrios, rejillas de extracción, muros, y pisos del área en estudio. Aunque estos posibles focos de contaminación no están en contacto directo con el producto es importante conocer los niveles de residuos que permanecen en estas superficies y así determinar puntos críticos donde la limpieza es insuficiente. En la Tabla N° 6 y en el Gráfico N°3 se muestran los niveles de residuos encontrados en las distintas superficies del área.

Al analizar los resultados obtenidos, podemos decir, que estas superficies no aportan gran cantidad de contaminación, pero sí existen puntos críticos que se consideran como potenciales contaminantes en el proceso de fabricación, como es el caso de las rejillas de extracción de aire, dentro de las cuales, resultaron más contaminadas la rejilla del cubículo del mezclador de pantalón (10,2423 mg) y la rejilla del cubículo del molino / tamiz (2,0478 mg). La mayoría de las rejillas de extracción de aire se encuentran sobre algunos equipos, por lo cual un corte de energía puede llevar a un corte en la extracción con una posterior caída de polvo accidental (p.a, u otros contaminantes) hacia el producto que se está fabricando. Como estas rejillas no son fácilmente removibles se sugiere cambiar por rejillas que sean extraíbles para su limpieza.

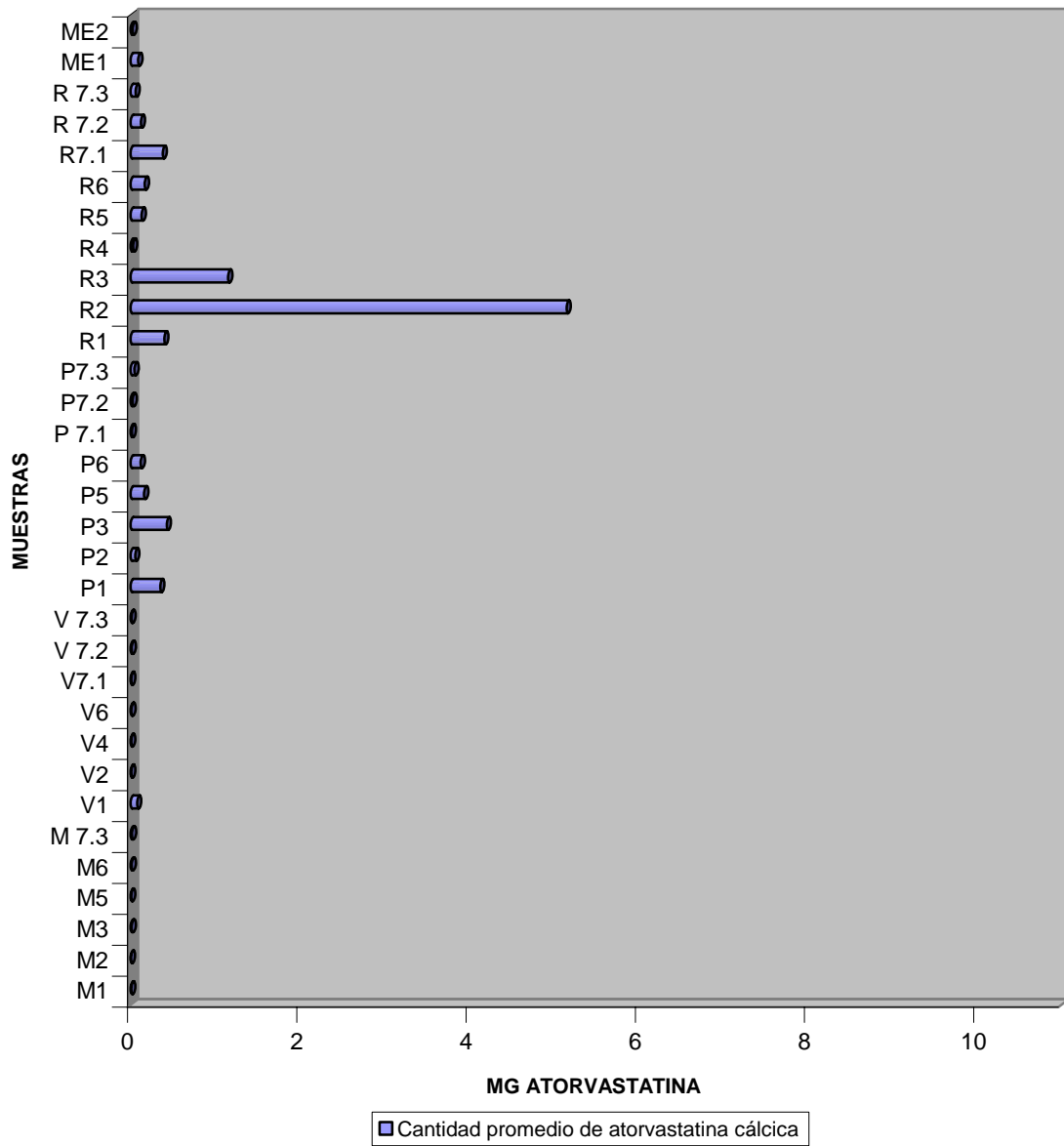
En el caso de los pisos, la mayor cantidad de residuos se encuentra en los cubículos de la Amasadora (0,6046 mg), y en el cubículo del molino / tamizador (0,5622 mg). La causa de esto puede deberse a que en los procesos de fabricación estos equipos levantan una gran cantidad de polvo, y los POSs que corresponden a estas superficies no son bien aplicados. Se sugiere entrenar al personal responsable del aseo, colocando especial atención en estos puntos.

En las superficies correspondientes a muros, vidrios y mesas se encontraron cantidades bajas o no detectables de trazador, lo cual indica que estas superficies no presentarían problemas de contaminación cruzada.

**TABLA N°6: CANTIDAD DE ATORVASTATINA CÁLCICA ENCONTRADA EN LAS SUPERFICIES DEL ÁREA**

Ubicación	Código muestra	Zona o cubículo	Mg de Atorvastatina 1ª serie	Mg de Atorvastatina 2ªserie
<b>MUROS</b>	M1	Amasadora	N.D	0,0062
	M2	Mezclador tipo pantalón	N.D	0,0027
	M3	Molino/Tamizador	N.D	0,0110
	M4	Recubrimiento	N.D	N.D
	M5	Tabletera	N.D	0,0056
	M6	Secador por lecho fluido	N.D	0,0119
	M7.1 M 7.2 M 7.3	prep de polvos	N.D N.D 0,0157	N.D N.D N.D
<b>VIDRIOS</b>	V1	Amasadora	0,0768	N.D
	V2	Mezclador tipo pantalón	ND	0,0061
	V3	Molino/Tamizador	ND	N.D
	V4	Recubrimiento	ND	0,0055
	V5	Tabletera	ND	N.D
	V6	Secador por lecho fluido	0,0097	0,0051
	V7.1 V 7.2 V 7.3	prep de polvos	ND 0,0112 0,0095	0,0063 N.D N.D
<b>PISOS</b>	P1	Amasadora	0,6046	0,0952
	P2	Mezclador tipo pantalón	0,0563	0,0499
	P3	Molino/Tamizador	0,5622	0,2915
	P4	Recubrimiento	N.D	N.D
	P5	Tabletera	0,1537	0,1643
	P6	Secador por lecho fluido	0,1832	0,0539
	P 7.1 P7.2 P7.3	prep de polvos	N.D N.D N.D	0,0140 0,0232 0,0447
<b>REJILLAS DE EXTRACCION DE AIRE</b>	R1	Amasadora	0,7113	0,0843
	R2	Mezclador tipo pantalón	10,2423	0,059
	R3	Molino/Tamizador	2,0478	0,2552
	R4	Recubrimiento	0,0084	0,049
	R5	Tabletera	0,227	0,0334
	R6	Secador por lecho fluido	0,2338	0,0990
	R7.1 R 7.2 R 7.3	prep de polvos	0,7339 0,1208 0,0584	0,0227 N.D N.D
<b>MESAS</b>	ME1	mesón central	0,0898	N.D
	ME2	cubículo tabletera	0,0275	0,0156
<b>TOTAL mg Atorvastatina Cálcica Amorfa</b>			<b>16,1839</b>	<b>1,41527</b>
<b>Nota: N.D. ( no detectable) concentración bajo 0,242µg/ml</b>				

Grafico N°3: Mg de atorvastatina cálcica amorfa en superficies de fabricación de formas farmacéuticas sólidas.





### **3.- Efectividad del enjuague en equipos y utensilios.**

Para la determinación de la eficacia del enjuague se midió por espectrofotometría UV la cantidad de detergente que permanece después de aplicar los procedimientos de limpieza a los equipos y utensilios.

#### **3.1 Límite de aceptación residual**

En el punto 3.3 de la sección de materiales y métodos se señala que no existen en bibliografía criterios de aceptación residual para detergente, por lo tanto se establece el criterio de las 10ppm como límite residual de detergente, aplicándose las mismas consideraciones que para el principio activo trazador, ver punto 2.3.1.2 de la sección de resultados y que corresponde a 104 mg de detergente.

#### **3.2 Cuantificación de residuos de detergente en equipos y utensilios**

Después que han sido recolectadas y preparadas las muestras se miden las trazas de residuos de detergente que permanecen luego de efectuada la etapa de enjuague en los procedimientos de limpieza. En la tabla N°7 se indican la cantidad de residuos encontrados en equipos y utensilios después de aplicados los procedimientos de limpieza.

Al analizar el Gráfico N°4 se observa en la 1ª serie una cantidad de detergente considerable en partes del secador por lecho fluido, esto se debe a que la estructura de este equipo no permite una limpieza completa, por ejemplo la paila posee una base de malla que aporta una cantidad de 29,645 mg de detergente (15,89 %), esto se debe a que partículas de detergente quedan retenidas entre la estructura de la malla. En el caso de la manguilla, el aporte de 21,579 mg de detergente (11,56%) se debe al mismo motivo que se discute en la contaminación de Atorvastatina, ya que el

sistema de lavado manual no permite un efectivo enjuague. Además, el exceso de peso que genera el agua sobre las manguillas dificulta la remoción total de los residuos, la misma explicación es válida para la manguilla del molino.

Otro punto crítico de contaminación es el Mezclador Pantalón, que aporta 7,766 mg de detergente (4,16%), debido al tamaño y forma del equipo que no permite un enjuague óptimo.

En el caso de la Tabletera, las protecciones de goma aportan 18,785 mg de detergente, (10,07%) este valor puede ser explicado por el material que contienen estas protecciones, ya que proveen mayor adherencia del detergente en la superficie.

### **3.3 Mejoramiento de la Eficacia del Enjuague**

Con el objetivo de disminuir la cantidad de residuo de detergente que aporta cada componente (carry-over), se procedió a muestrear una 2ª serie de limpieza, en la cual se aumentó el tiempo de enjuague de cada una de las piezas más contaminadas y en el caso de la manguilla del secador por lecho fluido se establece un lavado mecánico de 5 enjuagues.

En la tabla N°7 se observa una notable disminución del residuo de detergente en algunos componentes de la 2ª serie con respecto a la 1ª serie, los cuales son: las manguillas del secador y del Molino 2,712mg (4,51%), 14,19mg (23,62%) respectivamente, la Base de la Paila del Secador 1,961mg (3,26%), la Paila y Cuerpo del Secador 8,818 mg (14,88%), y el Pantalón 3,967mg (6,60%). En cuanto a los valores totales, vemos que la sumatoria de las muestras de la 2ª serie (60,086 mg de Detergente) es menor al carry-over de la 1ª serie (186,607 mg de Detergente) debido al aumento del tiempo en la etapa de enjuague de los equipos más contaminados.

En el gráfico N°5 se muestra el mejoramiento del proceso de lavado obteniendo porcentajes por sobre el 50% en aquellos equipos que se modificaron los tiempos de enjuague.

Con esto podemos concluir que el aumento del tiempo en la etapa de enjuague optimiza el proceso de limpieza y permite hacer efectiva la limpieza de equipos y utensilios del Área de Sólidos no Penicilínicos.

**TABLA N°7: DETECCIÓN DE DETERGENTE RESIDUAL EN EQUIPOS Y UTENSILIOS POR ENJUAGUE**

<b>EQUIPO</b>	<b>SUPERFCIE A MUESTREAR</b>	<b>CÓDIGO</b>	<b>mg DE ALCONOX 1ª serie</b>	<b>mg DE ALCONOX 2ª serie</b>
Tamizador	Malla (tamiz)#30	SW1A*	2,832	0,958
	Marco inferior	SW3A*	2,503	0,541
	Protección goma tuercas	SW4A	1,523	1,418
Mezcladora Amasadora	Pailas	H1A*	2,883	3,278
	Brazo	H2A*	4,557	3,615
Molino	Bandeja alim. Tolva	F1A*	2,346	1,443
	Tolva	F2A*	2,963	2,647
	Malla	F3,1 A*	2,179	1,628
	Manguilla	F5A*	64,673	14,19
Tabletera	Tolva	ST1A	1,961	1,359
	Rejilla recepción comp.	ST2A	1,05	0,916
	Protección goma cuños	ST3A*	18,785	7,838
	Bandeja salida comp.	ST7A	1,404	1,121
	Detector de metales	ST8A*	4,124	0,899
Secador de lecho fluido	Cuerpo y paila	C1A*	10,305	8,818
	Manguilla	C2A*	21,579	2,712
	Base paila	C3A*	29,645	1,961
Mezclador tipo Pantalón	Cuerpo	P1A*	7,766	3,967
poruña grande	Completa	U1A	1,038	0,777
espátula grande	Completa	U2A	0,677	0,6425
Tamiz n° 80	Completo	T1A	1,814	0,705
<b>TOTAL mg Detergente</b>			<b>186,607</b>	<b>60,086</b>

\* partes de equipos con etapa de enjuague modificada

Grafico N°4: Cantidad residual de detergente en equipos y utensilios

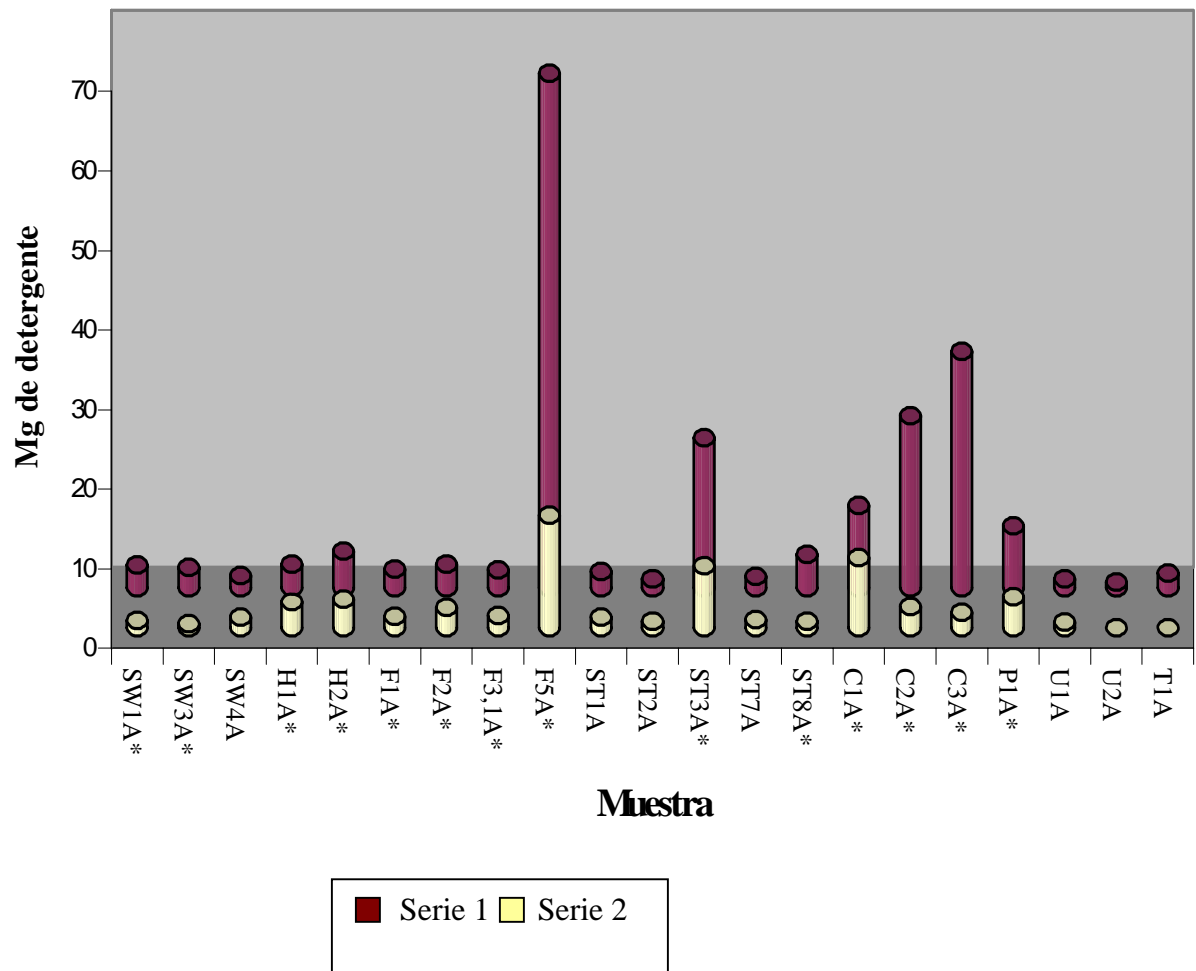
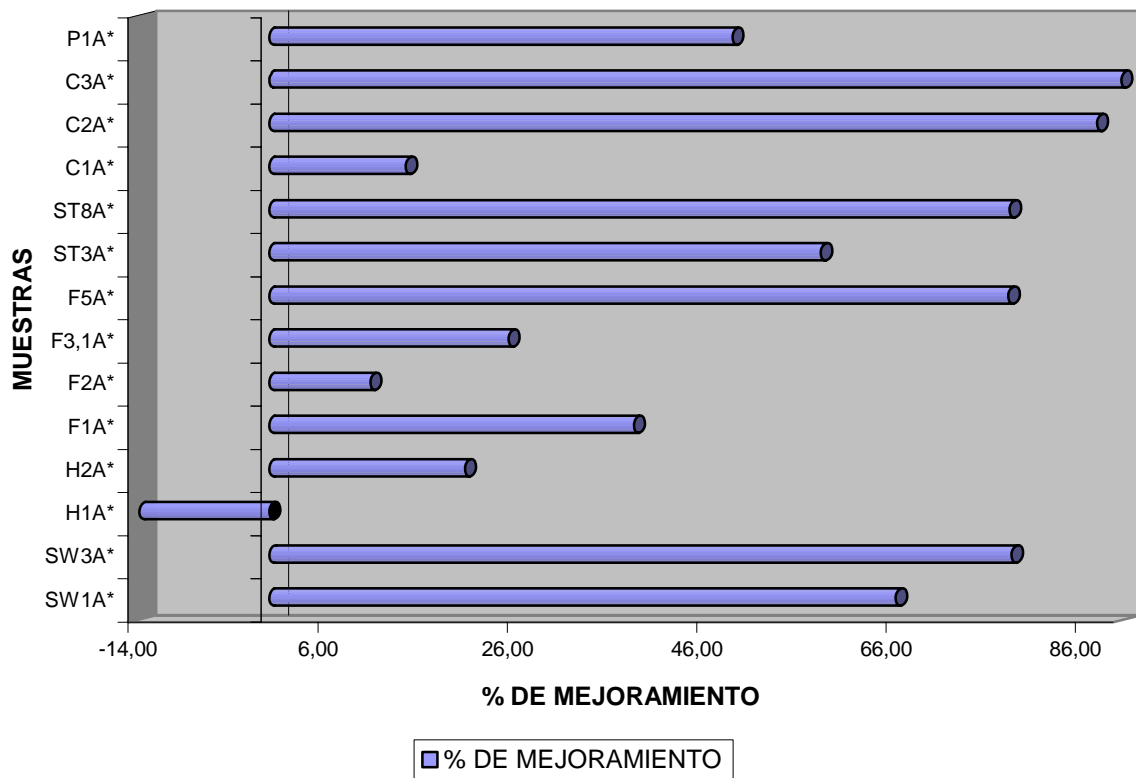


Gráfico N°5: Porcentaje de mejoramiento en los procesos de limpieza en equipos.



## CONCLUSIÓN

- ✓ La actualización de los procedimientos escritos de limpieza (POSS) de los equipos utilizados en el Área de Sólidos no Penicilínicos, según con lo realizado en la práctica, permitió disminuir la variabilidad entre procesos aplicados por cada operario y que los datos obtenidos en cada análisis sean reproducibles y confiables.
- ✓ La selección del principio activo trazador, el método de análisis y el tipo de muestreos se consideran convenientes para el estudio de la efectividad de los procedimientos de limpieza del Área de Sólidos no Penicilínicos.
- ✓ Para la determinación de los límites de contaminación química se utilizaron criterios extremos y rigurosos obteniéndose límites de aceptación residual más estrictos y confiables.
- ✓ El mejoramiento del proceso de lavado en la manguilla del Secador por Lecho Fluido redujo en gran porcentaje la cantidad final de carry-over, por ser uno de los puntos más contaminantes del estudio.
- ✓ El aumento del tiempo en la etapa de enjuague es una medida segura y eficaz para eliminar los residuos de detergente, lo cual también disminuye en forma significativa los residuos de trazador activo ( Atorvastatina Cálcica). Por esto se puede deducir que no hay relación entre los niveles de contaminación y la capacidad que tiene el detergente en reducir las partículas de residuo, sino que está relacionado con el tiempo que se aplica la etapa de enjuague y con el apoyo mecánico que se pueda incorporar en este proceso.
- ✓ Finalmente de los resultados de principio activo y detergente aportados como carry-over, se puede decir que los procedimientos de limpieza son efectivos en reducir la contaminación niveles aceptables.

- ✓ Este estudio contiene información preliminar acerca de la efectividad de los procedimientos de limpieza del Área de Sólidos no Penicilínicos, siendo de gran importancia para su posterior validación según los lineamientos del “Protocolo de Validación de Limpieza del Área de Sólidos no Penicilínicos”.
- ✓ El siguiente paso, para obtener la Validación de Limpieza del Área, es aplicar el Protocolo de Validación a tres series consecutivas del producto, de manera de utilizar los cálculos estadísticos pertinentes.



## LITERATURA CITADA

Alconox, Inc. "Pharmaceutical Cleaning Validation Method Reference for Alconox", [en línea] <http://WWW.alconox.com> [consulta: 9 noviembre 2004].

Berry, I., Nash, R (1993) "Pharmaceutical Process Validation", 2ª Edición, Vol. 57, Marcel Dekker, Inc, Usa, 319-349.

Carrasco X, (2003) "Validación de los Procedimientos de Limpieza en un Área de Fabricación y Envasado de Soluciones Inyectables en una Planta de Producción Farmacéutica Chilena" Unidad de práctica optativa para optar al título de Químico Farmacéutico, Universidad de Chile.

Comité de Elaboración de Guías Oficiales de Validación de la Dirección General de Control de Insumos para la Salud, "Validación de Métodos Analíticos".

Documentación interna (Planilla de Fabricación) de Laboratorios Saval.

F.D.A "Guide to Inspection Validation of Cleaning Processes" [en línea] [http://www.fda.gov/ora/inspect\\_ref/igs/valid.html](http://www.fda.gov/ora/inspect_ref/igs/valid.html) [consulta: 13 diciembre 2004]

Fourman, G and Mullen, M. (1993) "Determining Cleaning Validation Acceptance Limits for Pharmaceutical Manufacturing Operations". *Pharmaceutical Technology*, 17 (4), 54-60.

ISP “Guía Para las Inspecciones de Orden General a los Establecimientos sometidos a Control Sanitario por el Instituto de salud Pública de Chile” Diciembre de 1997.

Jenkins, K. And Vanderwielen, A. (1994) “Cleaning Validation: An Overall Perspective”. *Pharmaceutical Technology*, 18 (4), 60-73.

Latapiatt, S., (1999) “Control de los Procedimientos de Limpieza Utilizados en un Área de Fabricación de Sólidos, y recolección de información para su validación.” Unidad de práctica optativa para optar al título de Químico Farmacéutico, Universidad de Chile.

LeBlanc, D. (1998) “Rinse Sampling for Cleaning Validation Studies” *Pharmaceutical Technology*, 22 (5), 66-72.

LeBlanc, D. (1999) “Establecimiento de Criterios de Aceptación Científicamente justificados para la Validación de Limpieza de Productos Farmacéuticos Terminados”. *Pharmaceutical Technology*, 3 (1), 33-39.

PR Vademecum, (2003) RL Editora Ltda., Chile, Edición 8.

Romanch, R J. García S F (1999) “Esfuerzos Combinados para la Limpieza de Equipo en Instalaciones de Ingredientes Farmacéuticos Activos.” *Pharmaceutical Technology*, 3 (2), 12-21.

Ruey- Ching H (1997) “Diseño de Procesos y Análisis de Datos para la Validación de Limpieza”  
*Pharmaceutical technology*,1 (2), 31-34.

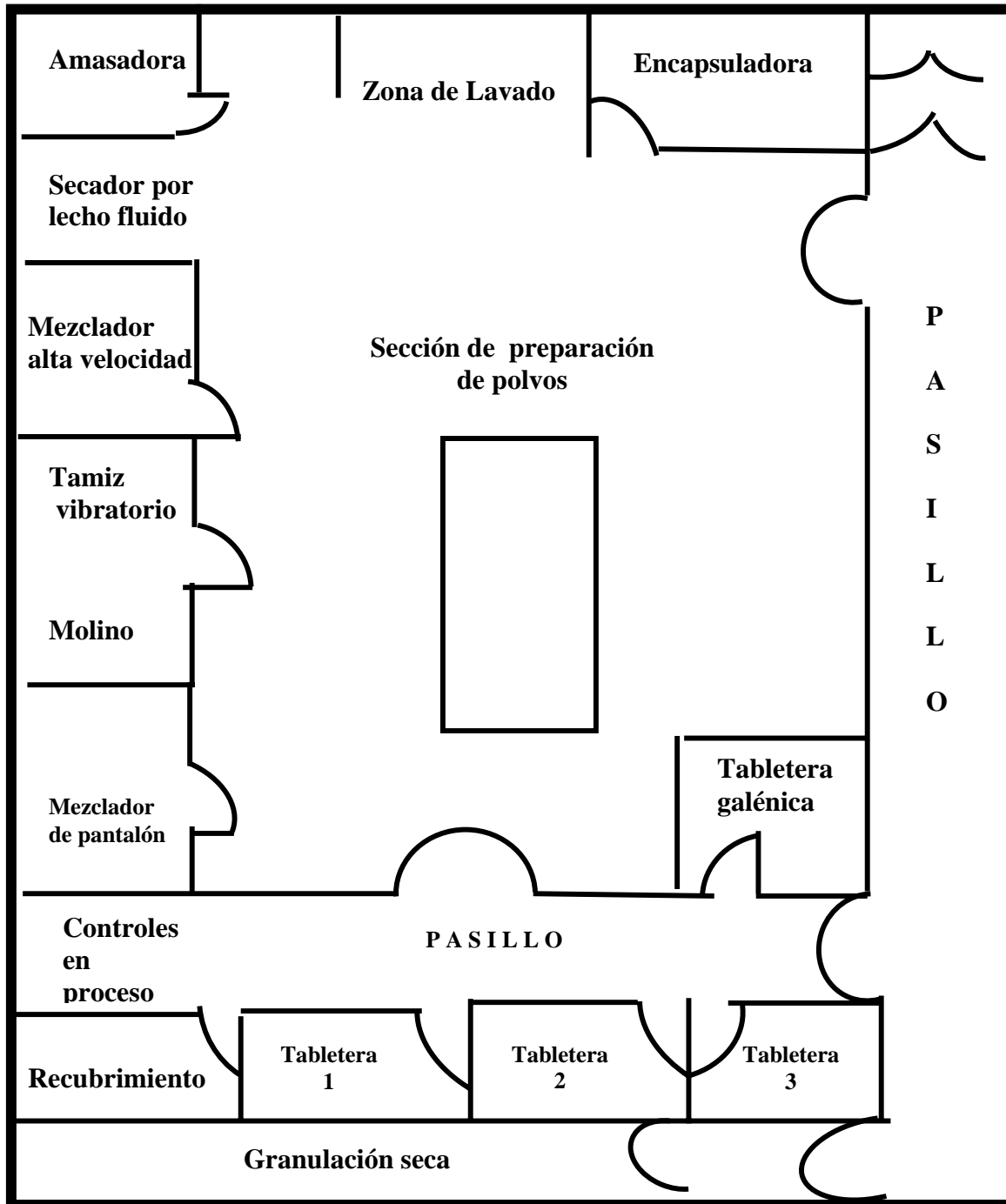
Ruey- Ching H (2000) “How to Stablish an Effective Maintenance Program for Cleaning Validation”. *Pharmaceutical Technology*, 24 (4), 62-72.

“The United States Pharmacopeia” (2004) , The United States Pharmacopeial Convention, inc.,  
Rockville, MD., EEUU., edición 27.

Weed, D H. (1999) “A Statistically Integrated Approach to Analytical Method Validation”  
*Pharmaceutical technology*, 23(10), 116-129

Zeller, A. (1993) “Cleaning Validation and Residue Limits: a contribution to current discussions”. *Pharmaceutical Technology*, 17 (10) 70-80.

**ANEXO N 1**  
**PLANO DEL ÁREA DE FABRICACIÓN DE F.F SÓLIDAS NO PENICILÍNICAS DE**  
**LABORATORIOS SAVAL.**



## ANEXO N°2

**PRODUCTOS FARMACÉUTICOS FABRICADOS EN EL ÁREA DE SÓLIDOS DEL  
LABORATORIOS SAVAL Y QUE UTILIZAN LA TOTALIDAD DE LOS EQUIPOS.**

N°	PRINCIPIO (S) ACTIVO(S)	CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA
1	Fexofenadina Clorhidrato 120 mg	Antialérgico/ Antihistamínico
2	Anfebutamona Clorhidrato 150 mg (Bupropión)	Antidepresivo/ Coadyuvante Abandono Hábito tabaquico.
3	Ciprofloxacino Clorhidrato 250, 500, 750 mg	Antibiótico
4	Sertralina Clorhidrato 50 mg	Antidepresivo
5	Naproxeno Sódico 275 mg, 550mg, 100mg	Analgésico/ Antipirético/ Antiinflamatorio No Esteroidal
6	Claritromicina 500 mg	Antibiótico
7	Famotidina 20 mg, 40 mg	Antiulceroso
8	Sildenafil Citrato 50 mg, 100 mg	Tratamiento Disfunciones Sexuales
9	Atorvastatina Cálcica (Amorfa) 10 mg, 20 mg	Hipolipidémico
10	Azitromicina Dihidrato 500 mg	Antibiótico
11	Trimebutina Maleato 300 mg	Antiespasmódico

### ANEXO N°3

#### DESCRIPCIÓN GENERAL DEL DETERGENTE ALTERNATIVO.

**Características y uso:**

Es un detergente en polvo concentrado, usado para limpiar instrumentos para el cuidado de la salud, equipos de vacío, equipos de protección personal, aparatos de muestreo, tubos, cañerías, aparatos farmacéuticos, equipos para la manufactura de cosméticos, reactores y otros.

Este detergente remueve tierra, polvo, suciedad, grasa, aceite, sangre, sales, partículas, solventes, químicos, radioisótopos, aceites de silicona, contaminación radioactiva.

No es corrosivo, se recomienda para limpiar vidrios, metales, acero inoxidable, porcelana, cerámica, plástico, gomas. Puede ser usado sobre metales suaves como el cobre, aluminio, zinc y magnesio si se enjuaga prontamente.

**Composición:**

Este detergente es una combinación de alquilaril sulfonatos de sodio lineales, alcohol sulfato, fosfatos, carbonatos. Es de naturaleza aniónica.

**Método de limpieza:**

Se puede limpiar con paños, cepillos, esponjas, remojar o con ultrasonido.

**Preparación:**

Se prepara una solución fresca al 1%, (10 g por litro) en agua fría, tibia o caliente. Si está disponible, usar agua tibia.

En la siguiente tabla se muestran características generales del detergente:

<b>DATOS FÍSICOS</b>	<b>VALOR/ DESCRIPCIÓN</b>
PH de la solución 1%	9.5
Contenido de fosfatos ( como fósforo)	7.2%
Carbono orgánico (1% calculado p/p)	11%
Contenido de fragancia	0%
Tensión superficial de la solución 1% ( dinas/ cm)	32%
Porcentaje de ingredientes activos	100%
Color	Blanco y copos de color crema
Forma	Polvo
Solubilidad en agua	Para 10%p/p a t° ambiente
Efectividad en agua dura	Altamente efectivo
Tratamiento medioambiental	Biodegradable
Tendencia a hacer espuma	Altamente espumoso
Vida de estantería	Aprox. 1 año en lugar seco
<b>INFORMACIÓN DE SEGURIDAD</b>	
Ingredientes peligrosos	Ninguno
Contenido de látex	Ninguno en el detergente
Toxicidad oral	LD <sub>50</sub> 500 mg/kg
Irritación a los ojos	Suave a moderada si no se enjuaga
Toxicidad en inhalación	Solución no irritante, polvo irritante.

## ANEXO N°4

## LISTA DE CHEQUEO SEGÚN NORMAS DEL ISP Y LAS GMP DE LA FDA .

	<b>PREGUNTAS SEGÚN GMP DE LA FDA</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>
1	Existen procedimientos escritos (POS), para la mantención y limpieza de equipos y utensilios?		
2	Este POS:		
2.1	Indica responsables en la limpieza y mantención de equipos?		
2.2	Describe en forma detallada los métodos, equipos, materiales y servicios, usados en las operaciones de limpieza y mantenimiento?		
2.3	Señala el método de armado y desarmado de los equipos para su limpieza.		
2.4	Indica el momento en que se debe realizar la limpieza del área, equipo o utensilio, o, si es apropiado, un programa de limpieza y sanitización.		
2.5	Especifica la remoción de los sistemas de identificación de la serie de producto una vez terminada su fabricación.		
2.6	Establece que los equipos y utensilios sean protegidos de contaminación previo a su uso?		
2.7	Establece identificar el equipo como "limpio" después de su limpieza? (colocar la etiqueta de limpieza en el equipo y en el cubículo)		
2.8	Establece la inspección visual del equipo limpio antes de su uso?		
	<b>PREGUNTAS SEGÚN ISP</b>		
3	El POS incluye:		
	Nómina de productos a usar.		
	Modo de usar ( concentraciones)		
	Con qué se lava enjuaga y sanitiza?		
4	Al comparar el procedimiento escrito con el realizado en la práctica ¿se realizan las etapas exactamente como están descritas? Si no es así ¿cómo se llevan a cabo?		
5	En este POS:		
	Se encuentran en orden real las etapas descritas en el procedimiento? Si no es así ¿ cuál es el orden real?		
	Existen etapas que se realizan, pero no están descritas? ¿Cuales?		
	Existen etapas que no se realizan, pero están descritas? ¿Cuáles?		
6	¿Se señala si existe un detergente alternativo al de uso habitual?		
7	Se señalan los tiempos de lavado y enjuagues? Si no es así ¿cuáles son los tiempos?		



**ANEXO N° 5**  
**PUNTOS DE MUESTREO PARA EQUIPOS Y UTENSILIOS DE FABRICACIÓN DE**  
**SÓLIDOS.**

<b>PARTES DE LOS EQUIPOS MUESTREADOS POR HISOPADO</b>				
<b>EQUIPO</b>	<b>LUGAR MUESTRA</b>	<b>CÓDIGO</b>	<b>PARTES DE EQUIPOS</b>	<b>VOLUMEN</b>
Tamizador	Marco superior	SW2	Mitad superficie interna	10 mL
Mezcladora Amasadora	Brazo	H2	Completo	10 mL
Molino	Cuchillos, ejes y zona de descarga	F4	Completo	10 mL
Tabletera	Plato de matrices	ST5	Completo	10 mL
	Cuños	ST6	5 Superior 5 Inferior	10mL
	Matrices	ST9	5 Matrices	10mL
Secador por Lecho	Pailas	C1	Completo	10 mL
	Cuerpo interior	C3	Completo	10 mL
Sistema de Recubrimiento	Pailas	R1	Completo	10 mL

<b>PARTES DE LOS EQUIPOS MUESTREADOS POR ENJUAGUE</b>				
<b>EQUIPO</b>	<b>LUGAR MUESTRA</b>	<b>CÓDIGO</b>	<b>PARTES DE EQUIPOS</b>	<b>VOLUMEN (mL)</b>
Tamizador	Malla (tamiz)#30	SW1	Completa	350
	Marco inferior	SW3	Completa	200
	Protección gomas tuercas	SW4	Completa	200
Mezcladora Amasadora	Pailas	H1	Completa	350
Molino	Bandeja alim. Tolva	F1	Completa	350
	Tolva	F2	Completa	200
	Malla 375	F3,1	Completa	200
	Malla 033	F3,2	Completa	200
	Manguilla	F5	Completa	400
Tabletera	Tolva	ST1	Completa	300
	Rejilla recepción comp.	ST2	Completa	200
	Protección goma cuños	ST3	Todas juntas	200
	Tamiz	ST4	Mitad	200
	Bandeja salida Comprimido	ST7	Completa	100
	Detector de metales	ST8	Bandejas salida de comp..	200
Secador por Lecho Fluido	Manguilla	C2	Completa	400
Mezclador de Pantalón	Cuerpo interior	PANT.	Completo interior	350
Poruña grande	Completa	U1	Completa	200
Espátula grande	Completa	U2	Completa	200
Espátula chica	Completa	U3	Completa	200

**ÁREAS Y SUPERFICIES MUESTREADAS POR HISOPADO**

<b>UBICACIÓN ( ZONA O CUBÍCULO)</b>	<b>CÓDIGO MUESTRA</b>	<b>ÁREA DE MUESTREO</b>	
<b>MUROS</b>	Amasadora	M1	400 cm <sup>2</sup>
	Mezclador tipo Pantalón	M2	400 cm <sup>2</sup>
	Molino/Tamizador	M3	400 cm <sup>2</sup>
	Recubrimiento	M4	400 cm <sup>2</sup>
	Tabletera	M5	400 cm <sup>2</sup>
	Secador por Lecho Fluido	M6	400 cm <sup>2</sup>
	Prep de Polvos	M 7.1 M 7.2 M 7.3	400 cm <sup>2</sup> 400 cm <sup>2</sup> 400 cm <sup>2</sup>
<b>VIDRIOS</b>	Amasadora	V1	400 cm <sup>2</sup>
	Mezclador tipo Pantalón	V2	400 cm <sup>2</sup>
	Molino/Tamizador	V3	400 cm <sup>2</sup>
	Recubrimiento	V4	400 cm <sup>2</sup>
	Tabletera	V5	400 cm <sup>2</sup>
	Secador por Lecho Fluido	V6	400 cm <sup>2</sup>
	Prep de polvos	V 7.1 V 7.2 V 7.3	400 cm <sup>2</sup> 400 cm <sup>2</sup> 400 cm <sup>2</sup>
<b>PISOS</b>	Amasadora	P1	400 cm <sup>2</sup>
	Mezclador tipo Pantalón	P2	400 cm <sup>2</sup>
	Molino/Tamizador	P3	400 cm <sup>2</sup>
	Recubrimiento	P4	400 cm <sup>2</sup>
	Tabletera	P5	400 cm <sup>2</sup>
	Secador por Lecho Fluido	P6	400 cm <sup>2</sup>
	Prep de Polvos	P 7.1 P 7.2 P 7.3	400 cm <sup>2</sup> 400 cm <sup>2</sup> 400 cm <sup>2</sup>
<b>REJILLAS DE EXTRACCION DE AIRE</b>	Amasadora	R1	400 cm <sup>2</sup>
	Mezclador tipo Pantalón	R2	400 cm <sup>2</sup>
	Molino/Tamizador	R3	400 cm <sup>2</sup>
	Recubrimiento	R4	400 cm <sup>2</sup>
	Tabletera	R5	400 cm <sup>2</sup>
	Secador por Lecho Fluido	R6	400 cm <sup>2</sup>
	Prep de Polvos	R 7.1 R 7.2 R 7.3	400 cm <sup>2</sup> 400 cm <sup>2</sup> 400 cm <sup>2</sup>
<b>MESAS</b>	Mesón Central	ME1	400 cm <sup>2</sup>
	Cubículo Tabletera	ME2	400 cm <sup>2</sup>

**PUNTOS DE MUESTREOS EN EQUIPOS Y UTENSILIOS PARA LA  
DETERMINACIÓN DEL DETERGENTE.**

<b>EQUIPO</b>	<b>LUGAR MUESTRA</b>	<b>CÓDIGO</b>	<b>SUPERFICIE A MUESTREAR</b>	<b>VOLUMEN (mL)</b>
Tamizador	Malla (tamiz)#30	SW1A	Mitad	100
	Marco inferior	SW3A	Completo interior	150
	Protección goma tuercas	SW4A	Completa	100
Mezcladora Amasadora	Pailas	H1A	Completo	200
	Brazo	H2A	Completo	200
Molino	Bandeja alim. Tolva	F1A	Completo interior	200
	Tolva	F2A	Completo inter.	200
	Malla	F3,1 A	Completo	100
	Manguilla	F5A	Completa	300
Tabletera	Tolva	ST1A	Interior	100
	Rejilla recepción comp.	ST2A	Completo	100
	Protección goma cuños	ST3A	7 Protecciones	150
	Bandeja salida comp.	ST7A	Completo superior	150
	Detector de metales	ST8A	Bandeja de entrada y salida del comp.	200
Secador de lecho fluido	Cuerpo y paila	C1A	Mitad interior, paila completa	300
	Manguilla	C2A	Completa	300
	Base paila	C3A	Completa	300
Mezclador de pantalón	Cuerpo	P1A	Completo interior	300
Poruña grande		U1A	Completo	100
Espátula grande		U2A	Completo	100
Tamiz N° 80		T1A	Completo	100

**ANEXO N°6**  
**VALIDACIÓN DE METODOLOGÍA ANALÍTICA PARA LA DETERMINACIÓN**  
**DEL TRAZADOR**

De acuerdo a la USP-27 los parámetros de desempeño establecidos para la categoría II , son los siguientes:

- ✓ Linealidad
- ✓ Exactitud
- ✓ Precisión
- ✓ Especificidad
- ✓ Límite de detección
- ✓ Límite de cuantificación

En la determinación de cada uno de estos parámetros se utilizó un estándar de Atorvastatina Cálctica con las siguientes propiedades:

- ✓ N° de análisis: A20 A118
- ✓ Potencia : 99% base seca
- ✓ Humedad :1.85%
- ✓ Fecha de vencimiento: 04/2005

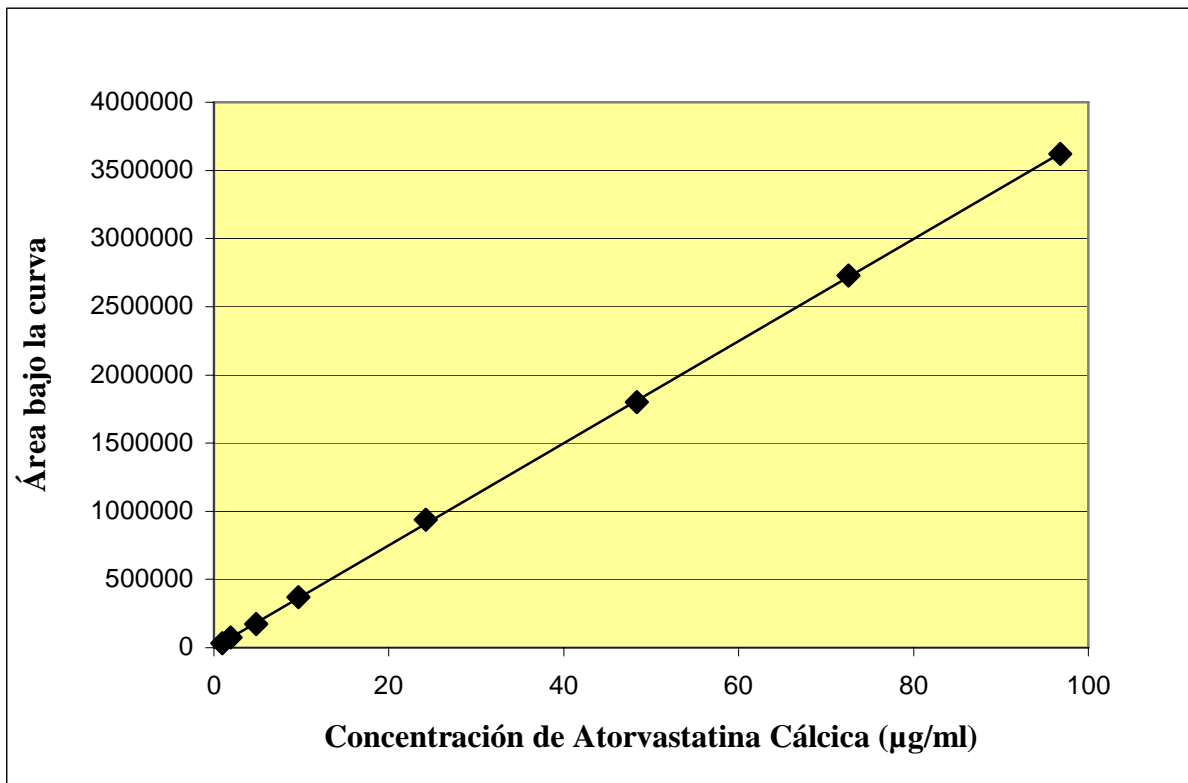
## LINEALIDAD

La linealidad de un método analítico consiste en la capacidad de obtener resultados directamente proporcionales a la concentración del analito en la muestra, dentro de un intervalo dado. Para esto se construye una curva de calibración cuyas variables son concentración (X) y respuesta de la curva (Y). Se utilizan una serie de diluciones a partir de una solución estándar del analito cada una por triplicado. De esto obtenemos el coeficiente de correlación “r” que indica el grado de ligazón entre las variables X e Y, este debe ser  $\geq 0,990$ .

Se utilizó una solución stock de Atorvastatina Cálcica preparada con metanol, y de ésta se obtuvieron las diferentes concentraciones, analizadas según el método descrito en el punto 2.8 de la sección materiales y métodos. En la Tabla N° 1 se muestran los resultados:

Tabla N° 1: resultados del análisis de la linealidad del método analítico

<b>Concentración Atorvastatina Cálcica <math>\mu\text{g/mL}</math></b>	<b>Promedio de la respuesta (área)</b>	<b>Coefficiente de Variación %</b>
0,9678	33201	1,36
1,9356	74369	0,21
4,8389	174630	0,49
9,6779	368758	0,27
24,1949	935865	0,67
48,3899	$1,80 \times 10^6$	0,62
72,5849	$2,73 \times 10^6$	0,16
96,7798	$3,62 \times 10^6$	0,23



La ecuación de la curva es  $Y = 37430,9 x + 3547,5$  con un coeficiente de correlación  $R = 0,9999$ , esto indica que el método es lineal.

## EXACTITUD Y PRECISIÓN

La exactitud indica la capacidad del método analítico para dar resultados lo más próximos posibles al valor verdadero, matemáticamente la exactitud se expresa como porcentaje de recuperación de la cantidad de analito presente en la muestra.

En la Tabla N° 2 y 3 se indican los límites de aceptación para la exactitud y precisión del método analítico.

Tabla N° 2 Criterios de aceptación para la exactitud del método analítico

<b>Especificación</b>	<b>Límite</b>
Porcentaje de recuperación	98-102%
CV	$\leq 2 \%$

La precisión de un método analítico se refiere al grado de concordancia entre los valores de una serie repetida de ensayos analíticos efectuados sobre una muestra homogénea, y se expresa matemáticamente como la desviación estándar o el coeficiente de variación.

Tabla N° 3 Criterios de aceptación para la precisión del método analítico

<b>Especificación</b>	<b>Limite</b>
CV	$\leq 2 \%$

Para la determinación de exactitud y precisión del método analítico se preparan y se analizan 2 soluciones de estándar de Atorvastatina Cálcica de distinta concentración (al 100 y 150%) inyectándose 6 veces cada una, obteniéndose un promedio de la respuesta (área bajo la curva) y el coeficiente de variación. Los porcentajes de recuperación fueron obtenidos por extrapolación de los resultados desde la curva de calibración (linealidad). En la Tabla N°4 se presentan los resultados:



Tabla N° 4: resultados de la exactitud y precisión del método analítico.

<b>Concentración real Atorvastatina µg/mL</b>	<b>Concentración encontrada Atorvastatina µg/mL</b>	<b>Coefficiente de Variación %</b>	<b>Porcentaje de recuperación %</b>
40,811	40,876	0,49	100,16
59,078	58,341	0,47	98,75

Debido a que los resultados obtenidos están dentro del rango (98-102%) y su coeficiente de variación es bajo el 2% podemos decir que la exactitud y precisión del método analítico son adecuadas.

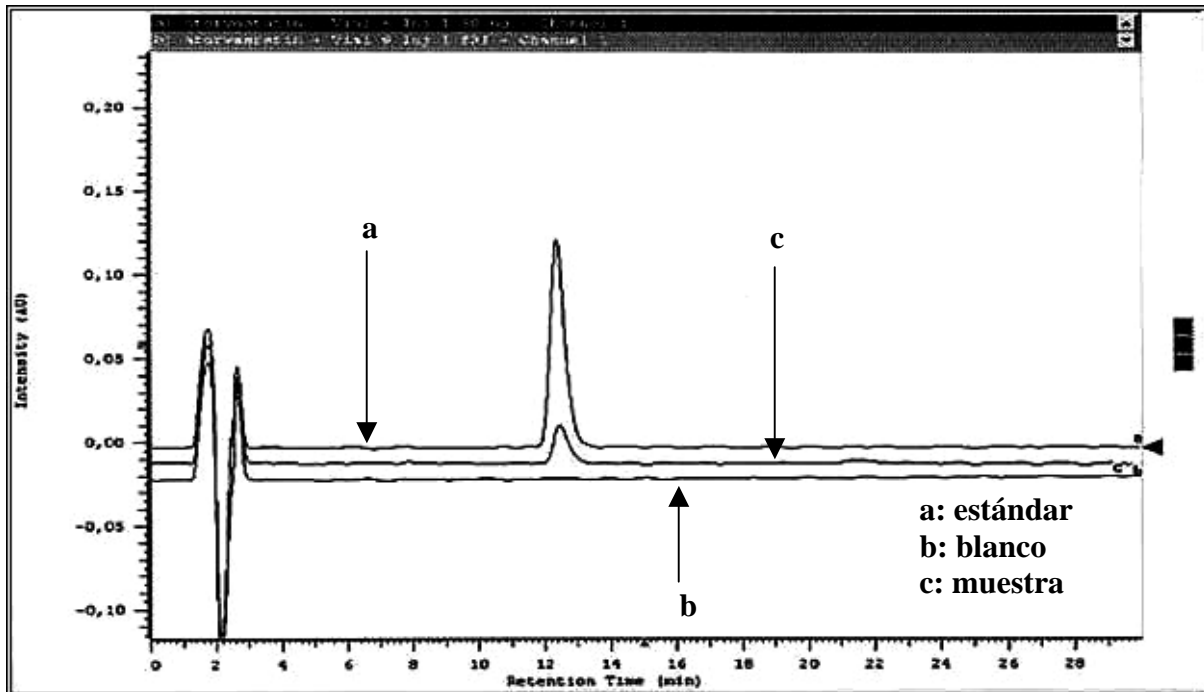
## **ESPECIFICIDAD**

Se define como especificidad a la habilidad de determinar inequívocamente el analito en presencia de otros componentes que pueden estar presentes tales como impurezas, productos de degradación y componentes de la matriz.

La especificidad se determina por comparación de cromatogramas de una solución blanco (metanol), una solución estándar de Atorvastatina Cálctica (µg/mL) y una muestra.

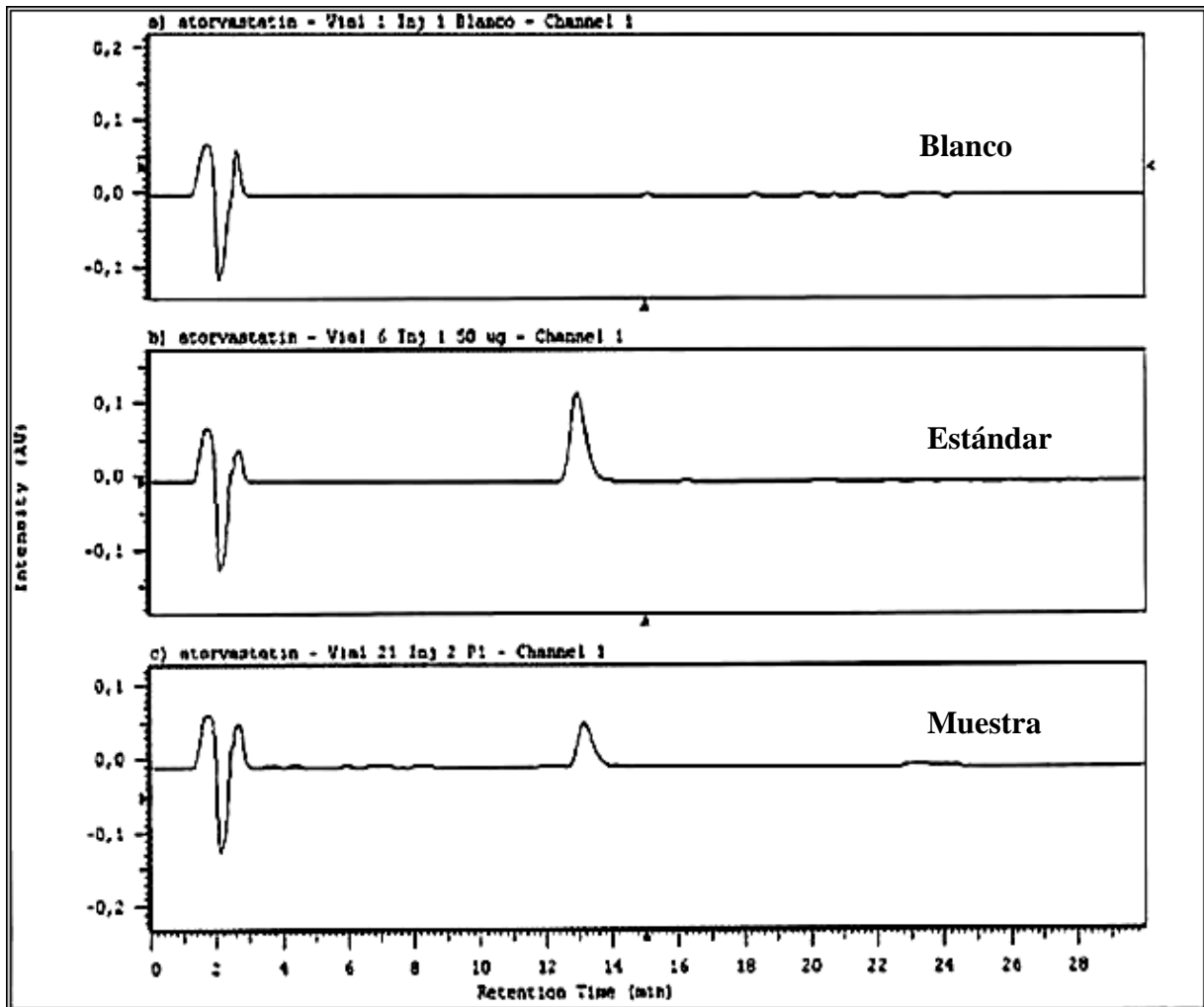
En las figuras 1 y 2 se muestran los cromatogramas obtenidos tras el análisis de las soluciones para la determinación de la especificidad.

Figura N°1: Cromatogramas superpuestos de solución estándar, muestra y metanol (blanco).



En la Figura N°1 se observa que la muestra contiene Atorvastatina, pues el cromatograma presenta un peak con tiempo de retención similar al obtenido en la solución estándar.

Figura N°2: Cromatogramas de blanco, estándar Atorvastatina Cálctica y muestra.



En la Figura N°2 vemos que en el cromatograma de la solución blanco no presenta ninguna señal en relación con el estándar y la muestra, lo que nos indica que no existe interferencia en la determinación de Atorvastatina.

## LÍMITE DE DETECCIÓN Y CUANTIFICACIÓN

Estos parámetros se relacionan con la cantidad de analito requerida para dar un resultado significativo cualitativo o cuantitativo respectivamente.

El límite de detección es la menor concentración o cantidad del analito de una muestra que puede ser determinada con aceptable precisión y exactitud bajo las condiciones experimentales establecidas.

El límite de cuantificación es la menor concentración o cantidad medible de un analito en una muestra.

Según la USP 27 el límite de detección es la menor concentración o cantidad del analito en una muestra que puede ser detectada pero no necesariamente cuantificada.

Estos límites se determinan por extrapolación a partir de muestras que contienen bajas concentraciones del analito, primeramente partiendo de las respuestas de cada concentración se extrapolará matemáticamente la respuesta para una concentración de cero y luego se determinará la desviación estándar de la respuesta a concentración cero, también por extrapolación matemática.

Para calcular el límite de detección (LD) y cuantificación (LC) se aplicó la siguiente fórmula:

$$L_{DC} = \frac{Y_{b1} + K \times S_{b1}}{B} \times \frac{1}{\sqrt{n'}}$$

*Donde:*

$L_{D,C}$ : límite de detección o cuantificación

$Y_{b1}$ : respuesta del blanco

K: constante; L,D;  $K= 3$

L,C;  $K 10$

$S_{b1}$ : desviación estándar del blanco

B: pendiente de la curva de calibración.

N: número de inyecciones.

**Cálculo de  $L_{D,C}$  por extrapolación a concentración cero:**

Tabla N° 5: Resultados de curva de calibración 1-25  $\mu\text{g/mL}$

<b>Parámetro</b>	<b>Resultado</b>
A	- 6166,1838
B	38868,966
R	0,99992

Se inyectaron por triplicado 5 diluciones de estándar entre 0,7 y 10  $\mu\text{g/mL}$ , en la Tabla N°6 se indican los valores del área y desviación estándar encontradas por cada punto de la curva.

TABLA N°6: Valores para la determinación del límite de detección y cuantificación.

Concentración de Atorvastatina Cálcica (µg/ml)	Respuesta (área bajo la curva)			Promedio del área	Desviación estándar
	1	2	3		
0,678	24150	31453	24022	26541	4254,5
0,968	32882	36993	33520	34465	2212,7
1,936	71580	74258	74481	73439	1615,7
4,839	175403	174773	173713	174630	855,7
9,678	368240	369909	368124	368758	995,6

✓ **Cálculo de la respuesta a concentración cero:**

Siendo Y el promedio de las áreas y X la concentración, se extrapola a 0 en la recta de la tabla N°6.

TABLA N° 7: Valores para la determinación de la respuesta del blanco.

Parámetros	Resultado
A	-1910,66
B	37979,24

$$Y = B X + A$$

X = concentración del analito (µg/mL)

Y = área bajo la curva

A = intercepto

B = pendiente

$$\text{Para } X = 0 \longrightarrow Y = -1910,66 = Y_{b1}$$

✓ **Cálculo de la desviación estándar de la respuesta a concentración cero:**

TABLA N° 8: Valores para la determinación de desviación estándar del blanco.

Parámetro	Resultado
A	2882,33
B	-247,39

$$Y = B X + A$$

$$\text{Para } X = 0 \longrightarrow Y = 2882,33 = Sb1$$

**Cálculo del límite de detección:**

$$LD = \frac{Yb1 + 3 \times Sb1}{B} \times \frac{1}{\sqrt{3}} = \frac{-1910,66 + 3 \times 2882,33}{38868,97} \times \frac{1}{\sqrt{3}} = 0,1285 \mu\text{g/mL}$$

**Cálculo del límite de cuantificación:**

$$LC = \frac{Yb1 + 10 \times Sb1}{B} \times \frac{1}{\sqrt{3}} = \frac{-1910,66 + 10 \times 2882,33}{38868,97} \times \frac{1}{\sqrt{3}} = 0,400 \mu\text{g/mL}$$

Los límites calculados son 0,1285  $\mu\text{g/mL}$  para el límite de detección y 0,400  $\mu\text{g/mL}$  para el de cuantificación, estos límites pueden ser comprobados en forma práctica, a través de soluciones estándares de concentraciones cercanas a los límites encontrados.

Para esto se realizaron una serie de diluciones que se muestran en la Tabla N°9, de las cuales se utilizaron los siguientes criterios de aceptación:

- ✓ Para el límite de cuantificación un CV %  $\leq$  al 5%
- ✓ Para el límite de detección un CV %  $\leq$  al 10%.

**TABLA N°9: Valores para la determinación de límites de detección y cuantificación prácticos.**

<b>Concentración de estándar de Atorvastatina Cálcica (<math>\mu\text{g/mL}</math>)</b>	<b>Área promedio</b>	<b>CV (%)</b>
0,097	2219	19,9
0,242	7291	4,17
0,484	16716	4,56
0,678	24086	0,38
0,968	33201	1,36

Las diferencias encontradas entre la determinación matemática y práctica, se deben fundamentalmente, a que la determinación matemática es una aproximación desde una extrapolación de una curva con concentraciones mayores.

Por lo tanto, al ser aplicados los criterios de aceptación el límite de detección y cuantificación coinciden a una concentración de 0,242  $\mu\text{g/mL}$ .



## ANEXO N°7

### CÁLCULO DEL PORCENTAJE DE RECUPERACIÓN DEL MÉTODO DE MUESTREO POR HISOPADO

Las muestras que se realizan por el método de hisopado deben ajustarse a un factor de recuperación, esto significa la cantidad de principio activo recuperado del hisopo. Para esto se preparó una solución estándar de Atorvastatina Cálctica con una concentración de 241,9496  $\mu\text{g/mL}$ . Se distribuye en forma homogénea sobre una superficie totalmente limpia de 400  $\text{cm}^2$  de acero inoxidable (material similar al de los equipos) 700  $\mu\text{l}$  (con micropipeta). Se deja evaporar el solvente (metanol) y se realiza la técnica de muestreo tal como se describe en la sección 2.7.1.2 de materiales y métodos. Las muestras se prepararon como se describe en la sección 2.8.2.1.

Se analizaron 4 muestras inyectándose tres veces cada una, esperando una concentración de 16,9365  $\mu\text{g/mL}$ . En la siguiente tabla se muestran los resultados de las muestras analizadas por HPLC:

<b>N° de Muestra</b>	<b>Concentración encontrada de Atorvastatina cálcica <math>\mu\text{g/ml}</math></b>	<b>% de recuperación</b>	<b>CV (%)</b>
<b>1</b>	<b>5,504</b>	<b>32,498</b>	<b>0,20</b>
<b>2</b>	<b>7,015</b>	<b>41,419</b>	<b>1,17</b>
<b>3</b>	<b>6,722</b>	<b>39,689</b>	<b>0,03</b>
<b>4</b>	<b>6,117</b>	<b>36,117</b>	<b>1,54</b>
<b>Promedio</b>	<b>6,339 <math>\mu\text{g/mL}</math></b>	<b>37,431</b>	

El promedio de las concentraciones de las muestras ( $6,3395 \mu\text{g/mL}$ ) corresponde al  $37,4309 \%$  de la concentración real ( $16,9365 \mu\text{g/mL}$ ), quiere decir, que el porcentaje de recuperación del muestreo por hisopado corresponde a  $37,4309 \%$ .

**ANEXO N°8****VALIDACIÓN DE METODOLOGÍA ANALÍTICA PARA LA DETERMINACIÓN DEL  
DETERGENTE ALTERNATIVO.**

Según la USP-27 los parámetros de desempeño establecidos para la categoría II, son los siguientes:

- ✓ Linealidad
- ✓ Exactitud
- ✓ Precisión
- ✓ Especificidad
- ✓ Límite de detección
- ✓ Límite de cuantificación

En la determinación de cada uno de estos parámetros se utilizó un estándar del detergente en estudio.

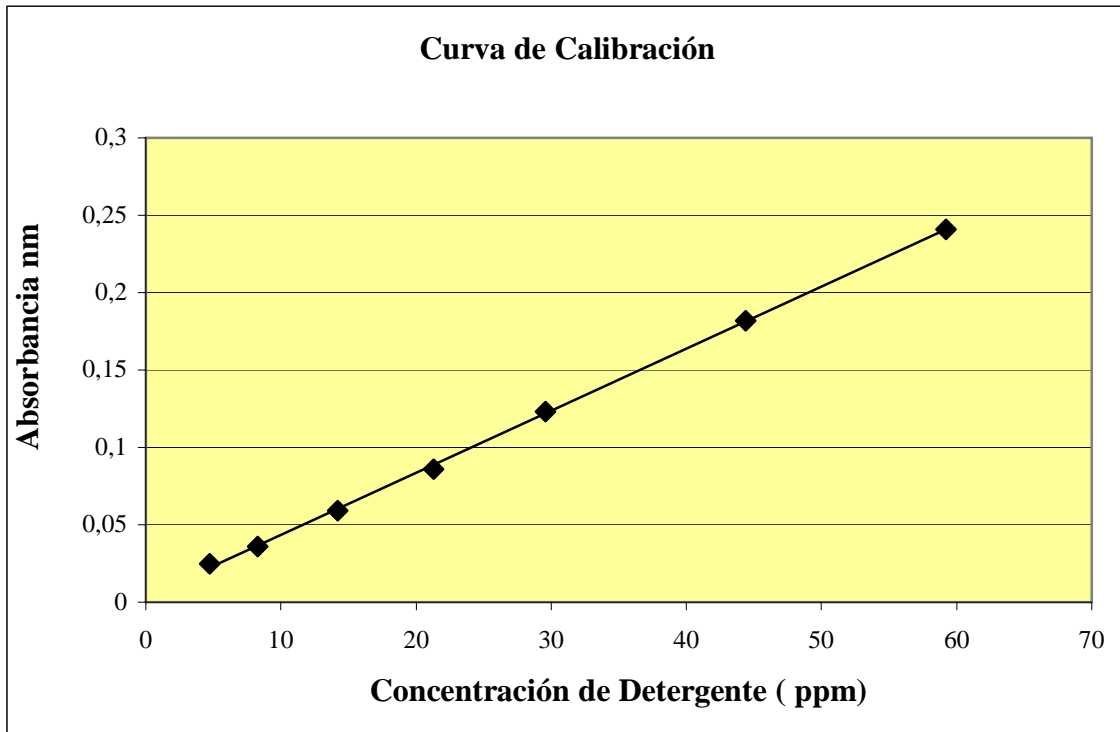
## LINEALIDAD

La linealidad de un método analítico consiste en la capacidad de obtener resultados directamente proporcionales a la concentración del analito en la muestra, dentro de un intervalo dado. Para esto se construye una curva de calibración cuyas variables son concentración (X, variable independiente) y respuesta de la curva (Y, variable dependiente). Se utilizan una serie de diluciones a partir de una solución estándar del analito cada una por triplicado. De esto obtenemos el coeficiente de correlación “r” que indica el grado de ligazón entre las variables X e Y, este debe ser  $\geq 0,990$ .

Se utilizó una solución stock del detergente preparada con agua apirogénica desionizada y filtrada por membrana de 0,22  $\mu\text{m}$  como solvente, y de esta se obtuvieron las diferentes concentraciones, analizadas según el método descrito en el punto 2.9. En la Tabla N° 1 se muestran los resultados:

Tabla N° 1: resultados del análisis de la linealidad del método analítico.

<b>Concentración (ppm)</b>	<b>Absorbancia</b>	<b>Coefficiente de Variación %</b>
4,736	0,025	0
8,288	0,036	1,619
14,208	0,059	1,97
21,312	0,086	0,67
29,6	0,123	0,47
44,4	0,182	1,17
59,2	0,241	0,96



La ecuación de la curva es  $Y = 0,004 X + 0,0033$  con un coeficiente de correlación  $R = 0,99976$ , esto indica que el método es lineal.

## EXACTITUD Y PRECISIÓN

La exactitud indica la capacidad del método analítico para dar resultados lo más próximos posibles al valor verdadero, matemáticamente la exactitud se expresa como porcentaje de recuperación de la cantidad de analito presente en la muestra.

En la Tabla N°2 y 3 se indican los límites de aceptación para la exactitud y precisión del método analítico.

Tabla N° 2 Criterios de aceptación para la exactitud del método analítico.

<b>Especificación</b>	<b>Límite</b>
Porcentaje de recuperación	97-103%
CV	$\leq 3 \%$

La precisión de un método analítico se refiere al grado de concordancia entre los valores de una serie repetida de ensayos analíticos efectuados sobre una muestra homogénea, y se expresa matemáticamente como la desviación estándar o el coeficiente de variación.

Tabla N° 3 Criterios de aceptación para la precisión del método analítico

<b>Especificación</b>	<b>Límite</b>
CV	$\leq 3 \%$

Para la determinación de exactitud y precisión del método analítico se preparan y se analizan 2 soluciones de estándar del detergente a distintas concentraciones, cada una fue leída 6 veces. Los porcentajes de recuperación fueron obtenidos por extrapolación de los resultados desde la curva de calibración (linealidad). En la Tabla N°4 se muestran los resultados.

Tabla N° 4: resultados de la exactitud y precisión del método analítico.

<b>Concentración real (ppm)</b>	<b>Concentración encontrada (ppm)</b>	<b>Coefficiente de Variación %</b>	<b>Porcentaje de recuperación %</b>
20,20	20,18	0,75	99,88
35,60	35,18	0,57	98,82

Debido a que los resultados obtenidos están dentro del rango (97-103 %) y su coeficiente de variación es bajo el 2 % diremos que la exactitud y precisión del método analítico son adecuadas.

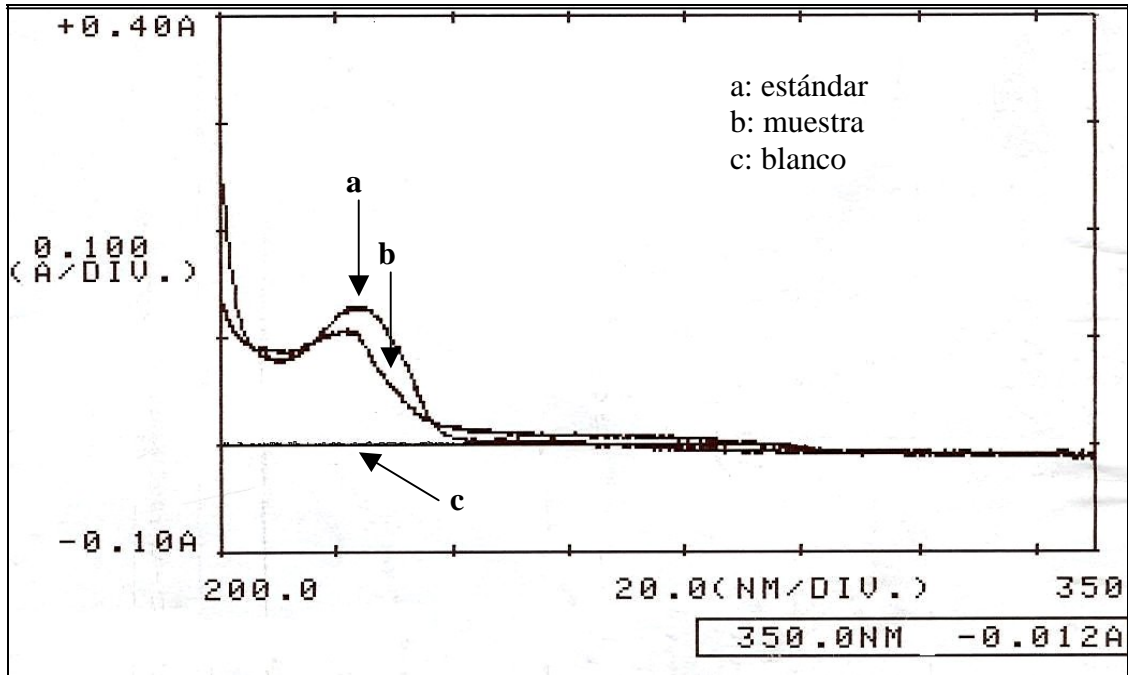
### **ESPECIFICIDAD**

Se define como especificidad a la capacidad de determinar inequívocamente el analito en presencia de otros componentes que pueden estar presentes tales como impurezas, productos de degradación y componentes de la matriz.

La especificidad se determina por comparación de las curvas de una solución blanco (agua apirogénica desionizada y filtrada por membrana de 0,22  $\mu\text{m}$ ), una solución estándar del detergente (ppm) y una muestra.

En la figura 1 se muestra un espectro obtenido tras el análisis de las soluciones para la determinación de la especificidad.

Figura N°1: Espectros superpuestos de solución estándar, muestra y Agua (blanco).



Se puede observar en la figura 1 que el espectro obtenido en la solución muestra coincide con el espectro de la preparación estándar, lo que indica la presencia del analito en la muestra. Por otro lado el barrido de la solución blanco no presenta máximos de absorción, por lo que podemos decir que nuestro blanco no interfiere en la determinación del Detergente.



## LÍMITE DE DETECCIÓN Y CUANTIFICACIÓN

Estos parámetros se relacionan con la cantidad de analito requerida para dar un resultado significativo cualitativo o cuantitativo respectivamente.

El límite de detección es la menor concentración o cantidad del analito de una muestra que puede ser determinada con aceptable precisión y exactitud bajo las condiciones experimentales establecidas.

El límite de cuantificación es la menor concentración o cantidad medible de un analito en una muestra.

Según la USP 27, el límite de detección es la menor concentración o cantidad del analito en una muestra que puede ser detectada pero no necesariamente cuantificada.

Estos límites se determinan por extrapolación a partir de muestras que contienen bajas concentraciones del analito, primeramente partiendo de las respuestas de cada concentración se extrapolará matemáticamente la respuesta para una concentración de cero y luego se determinará la desviación estándar de la respuesta a concentración cero, también por extrapolación matemática.

Para calcular el límite de detección (LD) y cuantificación (LC) se aplicó la siguiente formula:

$$L_{D,C} = \frac{Yb1 + K \times Sb1}{B} \times \frac{1}{\sqrt{n'}}$$

*Donde:*

$L_{D,C}$ : límite de detección o cuantificación

$Y_{b1}$ : respuesta del blanco

$K$ : constante;  $L,D; K = 3$

$L,C; K = 10$

$S_{b1}$ : desviación estándar del blanco

$B$ : pendiente de la curva de calibración.

$N$ : número de lecturas.

**Cálculo de  $L_{D,C}$  por extrapolación a concentración cero:**

Tabla N°5: Resultados de curva de calibración 8-21 ppm

<b>Parámetro</b>	<b>Resultado</b>
A	$2,7476 \times 10^{-3}$
B	$3,9951 \times 10^{-3}$
R	0,9952

Se leyeron por triplicado 5 diluciones de estándar entre 5-15 ppm, en la Tabla N°6 se indican los valores del área y desviación estándar encontradas en cada dilución.

TABLA N° 6: Valores para la determinación del límite de detección y cuantificación.

Concentración (ppm)	Absorbancia 221 nm			Promedio de la absorbancia	Desviación estándar
	1	2	3		
4,736	0,025	0,025	0,025	0,025	0
5,92	0,028	0,026	0,028	0,027	4,225
8,288	0,036	0,036	0,035	0,036	1,619
11,84	0,05	0,048	0,048	0,049	2,37
14,208	0,058	0,06	0,058	0,059	1,97

✓ **Cálculo de la respuesta a concentración cero**

Siendo Y el promedio de las absorbancias y X las concentraciones, se extrapola a 0 en la recta de la Tabla N° 6.

TABLA N° 7: Valores para la determinación de la respuesta del blanco

Parámetro	Resultado
A	$6,35 \times 10^{-3}$
B	$3,65 \times 10^{-3}$

$$Y = BX + A$$

X = concentración del analito (ppm)

Y = área bajo la curva

A = intercepto

B = pendiente

$$\text{Para } X = 0 \longrightarrow Y = 6,35 \times 10^{-3} = Y_{b1}$$

✓ **Cálculo de la desviación estándar de la respuesta a concentración cero**

TABLA N° 8: Valores para la determinación de desviación estándar del blanco

Parámetro	Resultado
A	$5,11 \times 10^{-5}$
B	$8,42 \times 10^{-5}$

$$Y = B X + A$$

$$\text{Para } X = 0 \longrightarrow Y = 5,11 \times 10^{-5} = S_{b1}$$

**Cálculo del límite de detección:**

$$LD = \frac{Y_{b1} + 3 \times S_{b1}}{B} \times \frac{1}{\sqrt{3}} = \frac{6,35 \times 10^{-3} + 3 \times 5,11 \times 10^{-5}}{3,9951 \times 10^{-3}} \times \frac{1}{\sqrt{3}} = 0,94 \text{ ppm}$$

**Cálculo del límite de cuantificación:**

$$LC = \frac{Y_{b1} + 10 \times S_{b1}}{B} \times \frac{1}{\sqrt{3}} = \frac{6,35 \times 10^{-3} + 10 \times 5,11 \times 10^{-5}}{3,9951 \times 10^{-3}} \times \frac{1}{\sqrt{3}} = 1 \text{ ppm}$$

Los límites calculados son 0,94 ppm para el límite de detección y 1 ppm para el de cuantificación, estos límites pueden ser comprobados en forma práctica, a través de soluciones estándares de concentraciones cercanas a los límites encontrados.

Para esto se realizaron una serie de diluciones que se muestran en la Tabla N°9, de las cuales se utilizaron los siguientes criterios de aceptación:

- ✓ Para el límite de cuantificación un CV %  $\leq$  al 5%.
- ✓ Para el límite de detección un CV %  $\leq$  al 10%.

TABLA N°9: Valores para la determinación de límites de detección y cuantificación prácticos.

<b>Concentración de estándar (ppm)</b>	<b>Lecturas promedio (Absorbancias)</b>	<b>CV (%)</b>
1,184	6x10-3	16,7
2,368	0,015	3,765
4,736	0,025	0
5,920	0,0273	4,225
8,288	0,0357	1,619

Por lo tanto:

Al ser aplicados los criterios de aceptación el límite de detección y cuantificación en este caso coincide el valor siendo la concentración de 2,368 ppm.

## ANEXO N° 9

### SELECCIÓN DEL TRAZADOR

En la tabla N°1 se muestran 5 productos preseleccionados de la totalidad de los productos que se fabrican en esta área, ya que cumplen con la mayoría de los requisitos mencionados en el punto 2.1 de resultados y discusiones.

Se elige como trazador al principio activo Atorvastatina Cálctica Amorfa, por las siguientes razones:

- ✓ Uso de equipos: De los cinco productos que se nombran en la tabla, todos ocupan el máximo de equipos, pero se logra descartar aquellos que no pasan por el sistema de recubrimiento.
- ✓ Potencia farmacológica y concentración del p.a en el comprimido: Potencia farmacológica se refiere a la mínima dosis capaz de producir una respuesta farmacológica en un adulto normal, por lo tanto a menor dosis requerida mayor es la potencia del fármaco. Al comparar los 5 medicamentos, Atorvastatina comprimidos está dentro de aquellos que tienen una potencia alta ( $\leq 10$  mg/comp), aunque su concentración no lo sea.
- ✓ Frecuencia de fabricación: se consideran alta a aquellos que se fabrican mas de 6 veces al año (información extraída de planilla de fabricación año 2003), mientras más veces al año se fabrique un producto más posibilidades hay de contaminar con su residuo a los productos fabricados posteriormente. Por lo tanto, Atorvastatina comprimidos es un producto de alta frecuencia de fabricación.

✓ Solubilidad y Método Analítico: El principio activo debe poseer una solubilidad baja en agua o ser insoluble en ésta.

Para elegir el solvente de arrastre, se debe considerar que sea compatible con el p.a, que no interfiera en el análisis de éste, que no cause degradación de los componentes del comprimido, además de proporcionar alta solubilidad al principio activo, para así poder extraer la mayor cantidad de p.a que permanecen en los equipos, y que sea de baja toxicidad.(9). Los solventes que cumplen con estas condiciones es el metanol y el etanol, siendo el solvente de arrastre para la Atorvastatina comprimido el metanol.

La metodología analítica ideal es el HPLC porque dentro de sus aplicaciones posee alta sensibilidad (detecta cantidades trazas del analito), permite analizar un gran número de muestras en corto tiempo, es altamente específico, y posee gran exactitud y precisión (9). Todos los productos preseleccionados se analizan por HPLC.

Tabla N°1: Resumen de los productos pre-seleccionados para la elección del principio activo trazador.

Principio activo	Sertralina Clorhidrato	Enalapril Maleato	Atorvastatina Cálctica	Azitromicina	Clorexidina Clorhidrato
Clasificación terapéutica	Antidepresivo	Antihipertensivo	Hipolipidémico	Antibiótico	Antiséptico Bucofaríngeo
Concentración del p.a en el producto (mg p.a/comp)	0,4	0,2	0,08	0,7	0,003
Potencia farmacológica ( dosis mínima diaria)	50 mg	10 mg	10 mg	250 mg	10 mg
Método analítico	HPLC	HPLC	HPLC	HPLC	HPLC
<b>Solubilidad clasificación según USP26-BP99, PH-Europea 1997/2001</b>					
<b>Agua</b>	Ligeramente soluble	Escasamente soluble	Muy ligeramente soluble	Insoluble	Escasamente soluble
<b>Etanol</b>	----	Soluble	Poco soluble	Libremente soluble	Muy ligeramente soluble
<b>Metanol</b>	Ligeramente soluble	Libremente soluble	Libremente soluble	----	----
<b>Dimetilformamida</b>	Ligeramente soluble	Libremente soluble	----	----	----
<b>Acetona</b>	----	Prácticamente insoluble	----	----	----
<b>Cloroformo</b>	Escasamente soluble	Escasamente soluble	----	Libremente soluble	----
<b>Propilenglicol</b>	----	----	----	----	Escasamente soluble
Frecuencia de fabricación ( n°lotes/año)	3	5	6	5	12
Uso de equipos	Todos	Sin recubrir	Todos	Todos	Sin recubrir



## ANEXO N°10

## PROCESO DE MAUFACTURA ATORVASTATINA 20 MG COMPRIMIDOS

