



**ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO**  
**FACULTAD DE CIENCIAS**  
**CARRERA DE BIOQUIMICA Y FARMACIA**

**“VALIDACIÓN DE PROCESO DE MANUFACTURA DE SÓLIDOS  
ORALES CON NIFUROXAZIDA Y VALIDACIÓN DE LIMPIEZA DE  
LOS EQUIPOS INVOLUCRADOS EN SU ELABORACIÓN, NEO  
FÁRMACO”**

**Trabajo de Titulación**  
Tipo: Trabajo Experimental

**Presentado para optar por el grado académico de:**

**BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA**

**AUTORA: KARLA GABRIELA GARCÉS PAZMIÑO**  
**DIRECTOR: BQF. JOHN MARCOS QUISPILLO MOYOTA M.Sc.**

**RIOBAMBA – ECUADOR**  
**2020**

**© 2020, Karla Gabriela Garcés Pazmiño**

Se autoriza la reproducción total o parcial, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la cita bibliográfica del documento, siempre y cuando se reconozca el Derecho de Autor.

Yo, Karla Gabriela Garcés Pazmiño, declaro que el presente trabajo de titulación es de mi autoría y los resultados del mismo son auténticos. Los textos en el documento que provienen de otras fuentes están debidamente citados y referenciados.

Como autora asumo la responsabilidad legal y académica de los contenidos de este trabajo de titulación; el patrimonio intelectual pertenece a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

Riobamba, 29 de julio de 2020

---

Karla Gabriela Garcés Pazmiño

060422666-2

**ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO**

**FACULTAD DE CIENCIAS**

**CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA**

El Tribunal del Trabajo de Titulación certifica que: El trabajo de titulación; tipo: Trabajo experimental, “VALIDACIÓN DE PROCESO DE MANUFACTURA DE SÓLIDOS ORALES CON NIFUROXAZIDA Y VALIDACIÓN DE LIMPIEZA DE LOS EQUIPOS INVOLUCRADOS EN SU ELABORACIÓN, NEO FÁRMACO” realizado por la señorita: Karla Gabriela Garcés Pazmiño, ha sido minuciosamente revisado por los Miembros del Trabajo de Titulación, el mismo que cumple con los requisitos científicos, técnicos, legales, en tal virtud el Tribunal Autoriza su presentación.

**FECHA**

**FIRMA**

Dra. Verónica Mercedez Cando Brito, M.Sc. <b>DELEGADO DEL DECANO</b>	_____	2020-07-30
BQF. John Marcos Quispillo Moyota, M.Sc. <b>DIRECTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN</b>	_____	2020-07-30
BQF. Aida Adriana Miranda Barros, M.Sc. <b>MIEMBRO DEL TRIBUNAL</b>	_____	2020-07-30

## **AGRADECIMIENTO**

Agradezco al Universo por ayudarme y colaborarme en todas mis necesidades y por darme a la mejor madre que puede existir y por ello también le agradezco a ella, pues ella ha sido el pilar fundamental en mi vida, ha sido mi amiga y creído completamente en mí, también le doy gracias por todo su sacrificio para sacarnos adelante a mis hermanas y a mí, agradezco también a mis maestros por toda su enseñanza.

Karla

## TABLA DE CONTENIDO

ÍNDICE DE TABLAS.....	vii
ÍNDICE DE FIGURAS.....	vii
INDICE DE ANEXOS .....	ix
RESUMEN .....	x
SUMMARY .....	xi
INTRODUCCIÓN .....	1
OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN .....	4
Objetivo general.....	4
Objetivos específicos .....	4
<b>CAPITULO I</b>	
<b>1. MARCO TEÓRICO REFERENCIAL.....</b>	<b>5</b>
<i>1.1 Laboratorio Neofarmaco del Ecuador S.A. ....</i>	<i>5</i>
<i>1.1.1. Misión.....</i>	<i>5</i>
<i>1.1.2. Visión.....</i>	<i>5</i>
<i>1.2 Validación.....</i>	<i>5</i>
<i>1.2.1. Tipos de Validación .....</i>	<i>6</i>
<i>1.2.2. Etapas de la Validación .....</i>	<i>7</i>
<i>1.2.3. Formas farmacéuticas solidas .....</i>	<i>7</i>
<i>1.2.4. Diarex tabletas.....</i>	<i>9</i>
<i>1.2.4.1. Nifuroxaida .....</i>	<i>9</i>
<i>1.2.4.2. Atapulgita Activada.....</i>	<i>11</i>
<i>1.2.6.6. Elección del peor caso.....</i>	<i>25</i>
<i>1.2.6.7. Espectrofotometría UV-Visible.....</i>	<i>26</i>
<i>1.2.7. Análisis de detergente .....</i>	<i>29</i>
<i>1.2.7.1. Conductimetría.....</i>	<i>30</i>
<i>1.2.9. Análisis estadístico. Índice de capacidad .....</i>	<i>32</i>
<b>CAPITULO</b>	
<b>2. MARCO METODOLÓGICO.....</b>	<b>33</b>
<i>2.1. Localización del estudio .....</i>	<i>33</i>
<i>2.2. Población de estudio.....</i>	<i>33</i>
<i>2.3. Tamaño de la muestra.....</i>	<i>33</i>

<b>2.4. Equipos, materiales y reactivos .....</b>	<b>33</b>
2.4.1. <i>Análisis Físicoquímico.....</i>	33
2.4.2. <i>Análisis Microbiológico.....</i>	35
<b>2.5. Técnicas y Métodos .....</b>	<b>36</b>
2.5.1. <i>Muestreo.....</i>	36
2.5.1.1. <i>Muestreo de superficies. Validación de limpieza.....</i>	36
2.5.1.2. <i>Muestreo de producto en proceso. Validación de proceso de manufactura.....</i>	38
2.5.2. <i>Análisis Físicoquímico.....</i>	39
2.5.2.1. <i>Análisis muestras validación de limpieza.....</i>	39
2.5.2.2. <i>Análisis muestras validación de proceso de manufactura .....</i>	40
2.5.3. <i>Análisis microbiológico.....</i>	43
2.5.3.2. <i>Siembra .....</i>	45
2.5.4.1. <i>Cálculo del valor de aceptación (AV) de uniformidad de contenido .....</i>	46
2.5.4.2. <i>Cálculo de la superficie total de los equipos .....</i>	47
2.5.4.3. <i>Determinación de los límites para la validación de limpieza .....</i>	47
2.5.4.4. <i>Índice de Capacidad.....</i>	49
<b>CAPITULO</b>	
<b>3. MARCO DE RESULTADOS, DISCUSIÓN Y ANÁLISIS .....</b>	<b>50</b>
3.1. <i>Resultados validación de proceso de manufactura, Diarex Tabletas .....</i>	50
3.1.1. <i>Parámetros críticos de calidad .....</i>	50
3.1.2. <i>Atributos críticos de calidad.....</i>	53
3.1.3. <i>Índice de capacidad.....</i>	57
3.2. <i>Resultados validación de limpieza del tren de fabricación, Diarex Tabletas .....</i>	59
3.2.1. <i>Concentración del analito en mg y ppm .....</i>	59
3.2.2. <i>Análisis de detergente .....</i>	60
3.2.2.1. <i>Índice de capacidad datos de conductividad .....</i>	61
3.2.2.2. <i>Índice de capacidad datos de pH.....</i>	62
3.2.3. <i>Análisis microbiológico de los puntos de muestreo. ....</i>	62
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>68</b>
<b>RECOMENDACIONES.....</b>	<b>69</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	
<b>ANEXOS</b>	

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1-1:</b>	Solubilidad de la Nifuroxazida .....	21
<b>Tabla 2-1:</b>	Características Físicas y Químicas de Atapulgita.....	22
<b>Tabla 3-1:</b>	Estado de Calificación y Calibración de los equipos de producción.....	25
<b>Tabla 4-1:</b>	Estado de Calificación y Calibración de los equipos de Control de Calidad	25
<b>Tabla 5-1:</b>	Estado de Calificación de los Sistemas de Apoyo Crítico.....	26
<b>Tabla 6-1:</b>	Estado de Calificación de las Áreas de producción.....	26
<b>Tabla 7-1:</b>	Parámetros Críticos del Proceso de Manufactura, Diarex Tabletás.....	27
<b>Tabla 8-1:</b>	Atributos Críticos del Proceso de Manufactura, Diarex Tabletás.....	28
<b>Tabla 1-2:</b>	Cantidad en $\mu\text{L}$ del estándar para los porcentajes usados en la linealidad...	52
<b>Tabla 2-2:</b>	Criterios de aceptación para el análisis microbiológico de superficies.....	54
<b>Tabla 3-2:</b>	Valor de referencia según el porcentaje ideal en una unidad de dosificación.....	57
<b>Tabla 1-3:</b>	Datos primarios, Proceso de manufactura de Diarex Tabletás.....	61
<b>Tabla 2-3:</b>	Muestras de producto en proceso, Diarex Tabletás.	63
<b>Tabla 3-3:</b>	Resultados del análisis de atributos críticos de calidad, Diarex Tabletás.....	65
<b>Tabla 4-3:</b>	Resultados valoración de nifuroxazida.....	67
<b>Tabla 5-3:</b>	Resultados de la concentración de API en puntos de muestreo.....	70
<b>Tabla 6-3:</b>	Análisis de detergente, valores de conductividad y pH.....	71
<b>Tabla 7-3:</b>	Resultados Análisis Microbiológico. Validación de limpieza.....	74



## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1-1:</b>	Pirámide de la calificación y validación.....	17
<b>Figura 2-1:</b>	Etapas de la fabricación de comprimidos. Manual de Tecnología Farmacéutica.....	19
<b>Figura 3-1:</b>	Estructura Química de la Nifuroxazida. Pub Chem.....	20
<b>Figura 4-1:</b>	Propiedades Físicas y Químicas de Nifuroxazida. Pub Chem.....	21
<b>Figura 5-1:</b>	Flujograma del proceso de manufactura, Diarex Tabletetas. NEOFÁRMACO.....	24
<b>Figura 6-1:</b>	Estructura de amonio cuaternario, American Society for Microbiology...	34
<b>Figura 7-1:</b>	Transiciones electrónicas en los orbitales de energía. Introducción al análisis instrumental.....	38
<b>Figura 8-1:</b>	Transiciones electrónicas en los grupos cromóforos. Introducción al análisis instrumental.....	39
<b>Figura 9-1:</b>	Elementos del espectrofotómetro. Análisis de elementos-traza por espectrofotometría de absorción molecular uv-visible.....	40
<b>Figura 1-2:</b>	Técnica de hisopado. Cleaning Validation a practica approach.....	48
<b>Figura 2-2:</b>	Técnica de siembra en cajas tripetri.....	54
<b>Figura 3-2:</b>	Fórmula para el cálculo del valor de aceptación. USP 2015.....	55
<b>Figura 4-2:</b>	Límite de 10 ppm. Validated Cleaning Technologies for Pharmaceutical Manufacturing.....	56
<b>Figura 5-2:</b>	Límite de mg máximos por hisopado. Cleaning Validation a practica approach.....	57
<b>Figura 1-3:</b>	Índice de Capacidad del proceso, Primer Lote. NEOFÁRMACO.....	66
<b>Figura 2-3:</b>	Índice de Capacidad del proceso, Segundo Lote. NEOFÁRMACO.....	66

<b>Figura 3-3:</b>	Índice de Capacidad del proceso, Tercer Lote. 67
	NEOFÁRMACO.....
<b>Figura 4-3:</b>	Índice de Capacidad del proceso, datos agrupados de conductividad.
	NEOFÁRMACO..... 70
<b>Figura 5-3:</b>	Índice de Capacidad del proceso, datos agrupados de pH.
	NEOFÁRMACO..... 71

## **INDICE DE ANEXOS**

**ANEXO A:** Flujograma del método de limpieza

**ANEXO B:** Evidencias Fotográficas

## RESUMEN

El objetivo del presente trabajo fue validar el proceso de manufactura de sólidos orales con nifuroxazida y la limpieza de los equipos involucrados en su elaboración, en el laboratorio Neofármaco del Ecuador. El trabajo experimental se realizó en dos etapas, primeramente, se realizó la validación de proceso de manufactura de Diarex Tabletas evaluándose el cumplimiento de los parámetros y atributos críticos de calidad, y su índice de capacidad. Se tomaron muestras por triplicado en cada etapa de la producción a las que posteriormente se les realizó un análisis fisicoquímico por espectrofotometría a 385 nm, así como también pruebas de calidad para tabletas. Se determinó que el proceso es CAPAZ de producir el 99.99% de productos bajo especificación, pero es un proceso fuera de control y descentralizado por lo que a largo plazo habrá productos fuera de especificación. En la segunda parte, se realizó la validación de limpieza en donde se tomaron muestras por triplicado de las superficies de los equipos involucrados en la producción. Las muestras se analizaron por espectrofotometría a 385 nm para determinar trazas de nifuroxazida, con el fin de detectar el detergente, las muestras de último enjuague se analizaron por conductimetría y pHmetría, y se valuó su índice de capacidad. Se determinó que la limpieza era eficaz cuando se usaba NaOH 0.1N en la remoción de nifuroxazida, en cuanto al detergente el proceso era CAPAZ de eliminar el 99.99% del detergente, pero al ser un proceso descentralizado, habrá resultados fuera de especificación a largo plazo. También se evaluó la calidad microbiológica, en donde se tomaron muestras 7 días seguidos, se pudo determinar que no había crecimiento microbiano. En conclusión, el proceso de manufactura de Diarex Tabletas se encuentra validado, para considerar validado el método de limpieza empleado en los equipos de su producción se requieren más datos.

**Palabras clave:** <VALIDACIÓN DE PROCESO DE MANUFACTURA>, <VALIDACIÓN DE LIMPIEZA>, <NIFUROXAZIDA>, <ÍNDICE DE CAPACIDAD>, <ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO>, <INDUSTRIA FARMACÉUTICA>, <MICROORGANISMOS>



## SUMMARY

The objective of the present work was to validate the manufacturing process of oral solids with nifuroxazide and the cleaning of the equipment involved in their elaboration, in the Neopharmaceutical laboratory of Ecuador. The experimental work was carried out in two stages. First, the manufacturing process of Diarex Tablets was validated, evaluating the compliance with critical quality parameters and attributes, and its capacity index. Samples were taken in triplicate at each stage of production, which were subsequently subjected to a physicochemical analysis by spectrophotometry at 385 nm, as well as quality tests for tablets. It was determined that the process can produce 99.99% of products under specification, but it is a decentralized and out-of-specification process so in the long term there will be products out of specification. In the second part, the cleaning validation was carried out where samples were taken in triplicate from the surfaces of the equipment involved in the production. The samples were analyzed by spectrophotometry at 385 nm to determine traces of nifuroxazide, to detect the detergent. The last rinse samples were analyzed by conductimetry and pHmetry, and their capacity index was evaluated. It was determined that the cleaning was effective when NaOH 0.1N was used in the removal of nifuroxazide. As for the detergent, the process was ABLE to remove 99.99% of the detergent, but being a decentralized process, there will be results out of specification in the long term. The microbiological quality was also evaluated, where samples were taken 7 days in a row, and it was determined that there was no microbial growth. In conclusion, the manufacturing process of Diarex Tablets has been validated. More data is required to consider the cleaning method used in its production equipment validated.

**KEYWORDS:** <PHARMACY>, <PHARMACEUTICAL INDUSTRY>, <MANUFACTURING PROCESS VALIDATION>, <CLEANING VALIDATION>, <NIFUROXAZIDE>, <CAPACITY INDEX>, <MICROBIOLOGICAL ANALYSIS>, <MICROORGANISMS>

## INTRODUCCIÓN

Los medicamentos han sido desde hace muchos años, una fuente esencial para prevenir, aliviar, curar e incluso diagnosticar enfermedades debido a esto, deben mantener estándares de calidad altos comenzando en su fabricación, por lo que la industria farmacéutica es responsable de garantizar que el medicamento que llegue al consumidor cumplirá con el objetivo para el que está destinado (Instituto Nacional del Cáncer).

La gran responsabilidad que tienen las farmacéuticas, ha desencadenado la elaboración de leyes y reglamentos internacionales buscando la calidad en todos los procesos que se apliquen en la industria. A pesar de las guías y normativas, aún se siguen presentando errores en la fabricación de medicamentos, lo que conlleva la retirada de dichos productos del mercado y por ende una pérdida económica para la empresa productora (Salzar, 2015, pp. 26-27).

Salazar (2015, p. 27) menciona que durante fabricación de un medicamento usualmente se presentan problemas tecnológicos, entre otros, que influyen en la calidad del producto final, estas fallas en la calidad se detectan comúnmente durante los análisis de control en proceso, sin embargo, el retroceso en la producción para la empresa se traduce en pérdidas económicas para la empresa.

En el informe 53 emitido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2019, el comité de expertos resalta a la validación como una parte esencial de las buenas prácticas incluyéndose las de manufactura, además de ser un elemento del sistema de calidad farmacéutico puesto que garantiza la verificación y aplicación de las normas de calidad que deben cumplir los productos.

Ciertos medicamentos han sido retirados del mercado por varias razones, incluyéndose aquellos en los que se ha identificado contaminación cruzada con sustancias que pueden amenazar o poner en riesgo la salud del paciente, alargan la enfermedad o que incluso han ocasionado la muerte (Ghebreyesus Tedros, 2017).

A nivel mundial, la Food and Drug Administration (FDA), retiró medicamentos que en su composición contenían valsartán, en combinación o no con otro principio activo y que fueron manufacturados por la empresa Zhejiang Huahai Pharmaceuticals, de Linhai, China, que presentaron contaminación con N-nitroso-N-metil-4-aminobutírico (NMBA) siendo una

sustancia potencialmente carcinogénica presente en algunos ambientes de producción (FDA, 2018).

A nivel europeo, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en los años 2015, 2016 y 2017 investigó varias denuncias por problemas de calidad en medicamentos siendo 304, 324 y 351, de las cuales terminaron en 43, 36 y 36 medicamentos retirados del mercado respectivamente. Posterior a la investigación en estos últimos años, se observó que la forma farmacéutica frecuentemente retirada es la de sólidos orales (AEMPS, 2018, p. 78).

Para el año 2016 en Estados Unidos, se reportaron 3 casos de niños con reacciones adversas que se asociaron al consumo de suplementos dietéticos de la marca Life Rising de Ton Shen Health/Life Rising en específico DHZC-2, dos de los casos presentaron niveles de plomo elevados, además se han asociado dos casos más en las que las personas fallecieron tras el posible consumo de este producto por lo que fue retirado del mercado (FDA, 2016).

La FDA en 1988 retiró del mercado un producto farmacéutico que en composición tenía colestiramina contaminada con pesticidas agrícolas que habían estado en los recipientes reutilizados en los procesos de producción de dicho medicamento y que antes de ese acontecimiento fueron tambores para disolventes. Así también, en 1992 la misma organización alertó sobre productos no esteroideos con potencial contaminación cruzada representando un grave riesgo para la salud (FDA, 1998, p.1).

En Medio Oriente, Pakistán en el año 2011 se reportó la muerte de 200 pacientes y la hospitalización de 850, tras el consumo de medicamentos usados en problemas cardiacos, donde se descubrió que estaban contaminados con otras sustancias (Ghebreyesus Tedros, 2017). En el año 2013 en este mismo país se reportaron cerca de 50 muertes por el consumo de un jarabe para la tos con dextrometorfano, producido por Laboratorios Konduskar Private Limited de la India, contaminado con levometorfán tras su producción (OMS, 2013, p. 1).

Paraguay presentó 11 casos de posibles intoxicaciones por el mismo jarabe con dextrometorfano (OMS, 2013, p. 1), por lo que las autoridades sanitarias de varios países retiraron este producto del mercado. La alerta por el medicamento llegó también a Perú en donde la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) emitió un boletín para su inmovilización y retiro del mercado (DIGEMID, 2013, p.1).

Ecuador no es la excepción puesto que la Agencia de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (ARCSA) se ha encargado de reportar los medicamentos que presentaban contaminación

cruzada, a medida que se han observado la aparición de efectos adversos en países en los que se comercializan medicamentos de las mismas características de producción.

Además, Según alerta el ARCSA, empresas como: Grünental Ecuatoriana S.A., Pfizer, Scherinf Plough, entre otras, han solicitado voluntariamente la cancelación de los registros sanitarios de algunos de sus medicamentos con el fin de precautelar la salud de la población.

Los problemas de salud que se presentan por los inadecuados estándares de calidad antes y después de la manufacturación de medicamentos, y por consiguiente el retiro de lotes de producción para las empresas, se presentan como una baja competitividad en relación a aquellas empresas que mantienen la calidad como aspecto primordial.

En Ecuador, la empresa Neo fármaco productora de medicamentos, actualmente no cuenta con evidencia documentada que verifique que el proceso de manufactura de Diarex tabletas, así como el proceso de limpieza aplicado en el tren de fabricación del mismo medicamento, cumplan con lo requerido es por ello que se le empresa se ha visto en la necesidad de las correspondientes validaciones tanto de manufactura como de limpieza anteriormente mencionadas.

## **OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

### **Objetivo general**

- Validar el proceso de manufactura y de limpieza empleado por el laboratorio farmacéutico Neo Fármaco, en la producción sólidos orales con nifuroxazida.

### **Objetivos específicos**

- Evaluar los parámetros de calidad durante el proceso de manufactura de los sólidos orales con nifuroxazida y los de cumplimiento indispensable en el producto final
- Establecer la capacidad del proceso de manufactura a corto y largo plazo, para la fabricación de sólidos orales con nifuroxazida con las especificaciones de calidad requeridas.
- Determinar la eficacia y capacidad del método de limpieza en cuanto a la remoción de trazas de Nifuroxazida, residuos del detergente, y microorganismos en los equipos objeto de estudio.

## CAPÍTULO I

### 1. MARCO TEÓRICO REFERENCIAL

#### 1.1 Laboratorio Neofarmaco del Ecuador S.A.

Neofarmaco es una empresa ambateña comprometida con la calidad, integridad, profesionalismo, honestidad y el respeto, que ha venido garantizando la eficacia y la seguridad de sus productos desde el año 1969 con precios razonables (Neofarmaco, 2012).

##### 1.1.1. Misión

“Elaborar y comercializar productos farmacéuticos, naturales y cosméticos que cumplan con las más estrictas normas de calidad, producidos con las mejores materias primas e insumos a nivel mundial, con excelentes presentaciones y a precios razonables en el mercado” (Neofarmaco, 2012).

##### 1.1.2. Visión

“Convertirnos en una empresa LÍDER a nivel nacional y PARTICIPANTE ACTIVA a nivel internacional con productos farmacéuticos, naturales y cosméticos, que se integren y se adapten a las exigencias de los mercados” (Neofarmaco, 2012).

#### 1.2 Validación

Validación es aquel proceso que implica la recolección y análisis de datos, iniciando en la etapa del diseño del proceso hasta el fin de la producción, que implanta evidencia documentada de que un proceso es capaz de entregar resultados y productos con las especificaciones que se requieren de forma constante (FDA, 2011, p. 4).

Para considerarse validado un proceso de manufactura y aun proceso de limpieza primeramente se debe verificar que se encuentren calificados equipos, áreas, personal, sistemas, proveedores de materias primas y servicios, y validada la metodología de análisis del activo en cuestión en

cuanto a un producto farmacéutico, por lo que se mantiene una secuencia que se puede observar en la figura 1-1 Pirámide de la validación y calificación.

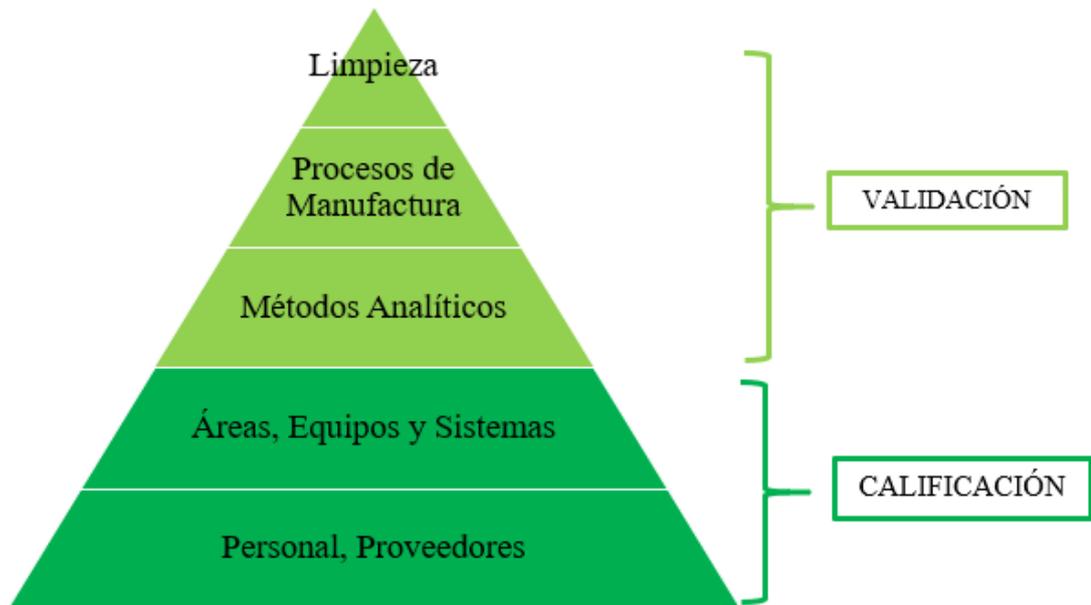


Figura 1-1: Pirámide de la calificación y validación

Realizado por: Garcés, Karla 2020

### ***1.2.1. Tipos de Validación***

#### *1.2.1.1. Validación retrospectiva*

La validación retrospectiva es aquella que se realiza solamente en procesos ya consolidados, es decir que no hayan sufrido algún cambio. Ésta se basa en la revisión de datos históricos del proceso que se toman de protocolos de producción, bitácoras, registros de cambios y mantenimiento, estudios de estabilidad y análisis de tendencias. Al seleccionar los lotes objetivo de la validación, se debe tomar en cuenta que estos deben ser representativos de todos los lotes procesados, normalmente se examinan los datos de entre 10 y 30 lotes de producción consecutiva verificando la continuidad del proceso (AEMPS, 2001, p. 5).

#### *1.2.1.2. Validación Concurrente*

La validación concurrente se realiza durante la manufacturación normal de los productos destinados a la comercialización (AEMPS, 2001, p. 5).

### *1.2.1.3. Validación Prospectiva*

Validación prospectiva es aquella que se basa en la evaluación de los productos antes de su comercialización, que deben ser del mismo tamaño que los lotes a escala industrial que se han establecido (AEMPS, 2001, pp. 3-4).

## **1.2.2. Etapas de la Validación**

### *1.2.2.1. Diseño del proceso*

En esta etapa de la validación se comprende el proceso, que incluye diseño de experimentos, lotes a escala piloto, desarrollo del proceso y transferencia de tecnología, además aquí se establecen los parámetros críticos del mismo, y se realiza un análisis de riesgo estableciendo el cómo puede llegar a afectar el proceso en la calidad del producto (Desiree, 2018).

### *1.2.2.2. Calificación del proceso*

La etapa de calificación del proceso conlleva la confirmación de la reproducibilidad del proceso a escala comercial, en donde se califica equipos, áreas y servicios (Desiree, 2018).

### *1.2.2.3. Verificación continua del proceso*

La verificación continua se encarga de la monitorización del producto a escala comercial, verificando la calidad del producto, demostrándose que el estado de control sobre dichos productos se mantiene en todo momento (Desiree, 2018).

## **1.2.3. Formas farmacéuticas sólidas**

### *1.2.3.1. Comprimidos*

Como parte de las formas farmacéuticas sólidas están los comprimidos llamados así porque se los obtiene mediante un proceso de compresión. Resulta ser una mezcla de polvos en los que se encuentran los excipientes y el o los principios activos (Remington, 2003, p. 996).

Los comprimidos también pueden presentar una recubierta que puede ser funcional o estética. Dentro de las recubiertas funcionales tenemos con azúcar, por películas, y entéricas (Remington, 2003, p. 996).

## A. Excipientes usados en la elaboración de comprimidos

En la formulación de comprimidos se incluyen dos partes importantes, entre las que están el o los principios activos que son las sustancias capaces de producir un efecto sobre el organismo, y también están los excipientes que son sustancias inactivas es decir que no ejercen un efecto terapéutico sobre el cuerpo.

Aunque los excipientes no tienen una función activa sobre el organismo, tiene una función importante que es la de ayudar a que el principio activo llegue al lugar en donde será absorbido con el fin de que éste cumpla su función.

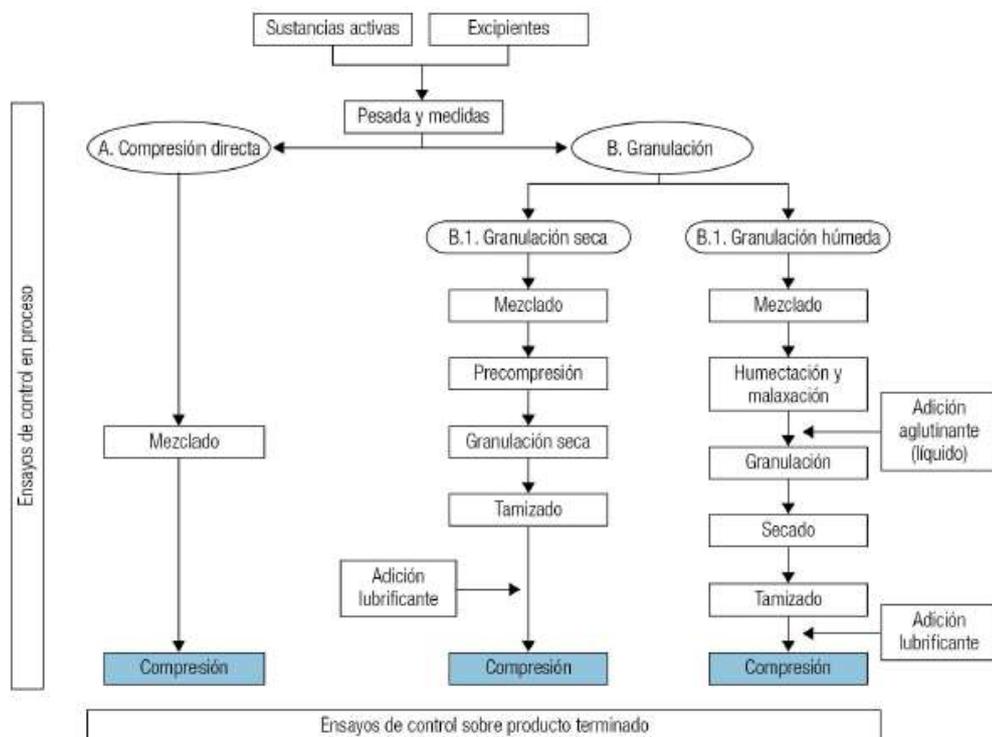


Figura 2-1: Etapas de la fabricación de comprimidos. Manual de Tecnología Farmacéutica

Fuente: Lozano, María del Carmen; Córdoba, Manuel; y Córdoba, Damián 2012

**Aglutinantes:** este tipo de material es usado para que pueda brindar cualidades cohesivas a la mezcla de polvos asegurando que esta mezcla permanezca intacta tras la compresión. Además, los aglutinantes mejoran el libre flujo de formulaciones de gránulos con tamaño y la dureza deseados. De entre los aglutinantes tenemos a la gelatina, el almidón, la sacarosa, goma arábiga y otros más (Gennaro, 2003, p. 999).

**Diluyentes:** son tipo de excipiente que busca aumentar el volumen del comprimido con el fin de que este pueda tener un tamaño bueno para poder ser comprimido, esto debido a que muchas veces la cantidad de principio activo usado en la formulación es muy pequeña, de entre estos tenemos a la celulosa microcristalina, celulosa, lactosa, manitol, almidón entre otros (Gennaro, 2003, pp. 998-999).

**Lubricantes:** estas sustancias pueden dividirse entre deslizantes y antiadherentes, así pues, tiene estas sustancias son las que disminuyen la fricción que se produce entre partículas y las paredes de la maquinaria en la compresión, por lo que mejora la reología del comprimido, facilitando su compresión (Hernandez, et al., 2011: p. 108).

**Disgregantes:** este tipo de material al entrar en contacto con fluidos biológicos, ayuda a producir el desmoronamiento del comprimido en cuanto a su estructura por lo que el comprimido es reducido a gránulos y seguidamente a partículas dejando al descubierto al principio activo (Hernandez, et al., 2011: p. 108).

**Colorantes:** tienen una función estética puesto que ayudan a mejorar la apariencia de los comprimidos (Gennaro, 2003, p. 1001).

#### 1.2.4. Diarex tabletas

Diarex tabletas, es un medicamento elaborado por el laboratorio farmacéutico NEOFÁRMACO del Ecuador. Cada tableta de Diarex contiene 200 mg de Nifuroxazida y 350 mg de Atapulguita, además de excipientes declarados en la información, este medicamento ha sido formulado con el fin de tratar la disentería por bacterias.

##### 1.2.4.1. Nifuroxazida

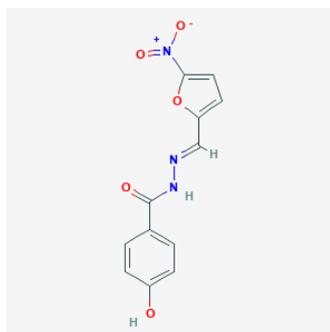


Figura 3-1: Estructura Química de la Nifuroxazida de Pub Chem

Fuente: National Center for Biotechnology Information. Pub Chem

La nifuroxazida es un antibiotico de amplio espectro que pertenece a los nitrofuranos, usado ampliamente frente a infecciones intestinales tratando la diarrea aguda y subaguda (Bello, 1991, p. 588). Frente a su acción, al igual que muchos de los nitrofuranos, este requiere la bioactivación del grupo 5-nitrofurano, por lo que actúa como un profármaco (Bailly, 2019, p.1).

El mecanismo de acción de este principio activo aún no está completamente claro, sin embargo se ha podido determinar que interfiere en la actividad de las deshidrogenasas e inhiben la síntesis de proteínas en bacterias patógenas (Bailly, 2019, p.1).

Se ha podido observar también que el grupo 5-nitro del anillo furano se reduce en condiciones aeróbicas, es decir en presencia de aire, produciendo así radicales libres que son potencialmente tóxicos, debido a ello su actividad antibacteriana se ve aumentada (Bailly, 2019, p.1).

En cuanto a sus propiedades físicas y químicas, se pueden observar en la figura 4-1 Propiedades Físicas y Químicas de Nifuroxazida.

Property Name	Property Value
Molecular Weight	275.22 g/mol
XLogP3	2.1
Hydrogen Bond Donor Count	2
Hydrogen Bond Acceptor Count	6
Rotatable Bond Count	3
Exact Mass	275.05422 g/mol
Monoisotopic Mass	275.05422 g/mol
Topological Polar Surface Area	121 Å <sup>2</sup>
Heavy Atom Count	20
Formal Charge	0
Complexity	387
Isotope Atom Count	0
Defined Atom Stereocenter Count	0
Undefined Atom Stereocenter Count	0
Defined Bond Stereocenter Count	1
Undefined Bond Stereocenter Count	0
Covalently-Bonded Unit Count	1
Compound Is Canonicalized	Yes

Figura 4-1: Propiedades Físicas y Químicas de Nifuroxazida. Pub Chem.

Fuente: National Center for Biotechnology Information. Pub Chem

La solubilidad de la nifuroxazida es un aspecto sumamente importante para su análisis y es un factor determinante en la consideración del “peor caso” en la validación de limpieza, cabe

mencionar que la solubilidad y otras propiedades aún no están determinadas por completo, sin embargo, los fabricantes han podido determinar su solubilidad en algunos de los solventes usados como se puede observar en la tabla 1-1. Solubilidad de la nifuroxazida.

Tabla 1-1: Solubilidad de la Nifuroxazida

<b>SOLVENTE</b>	<b>CATEGORÍA SEGÚN LA SOLUBILIDAD</b>
<b>Agua</b>	Prácticamente insoluble
<b>Cloroformo</b>	Prácticamente insoluble
<b>Etil Éter</b>	Prácticamente insoluble
<b>Metanol</b>	Muy poco Soluble
<b>Hidróxido de Sodio</b>	Soluble
<b>Etanol</b>	Ligeramente soluble
<b>Cloruro de metileno</b>	Prácticamente insoluble

Fuente: Laboratorios Santa Cruz Biotechnology

Realizado por: Karla Garcés, 2020

En cuanto al análisis, cabe destacar que la molécula de nifuroxazida posee grupos cromóforos que son aquellos “grupos funcionales con enlaces  $\pi$ , siendo responsables de la absorción Ultra violeta y visible” (Hernández y González, 2002: p. 57) lo que permite que su análisis se realice por espectrofotometría UV-Visible.

#### 1.2.4.2. Atapulgita Activada

La atapulgita activada corresponde a un tipo de arcilla formada por un silicato de magnesio y aluminio que es tratado a altas temperaturas y que puede ser purificado para su uso en la industria farmacéutica (USP, 2015, p. 2510).

La atapulgita, así como otros tipos de absorbentes, se ha venido usando en el tratamiento de la disentería (Bouhnik, 2004, p. 1) debido a sus características y poder absorbente, como se puede observar en la tabla 2-1. Características Físicas y Químicas de Atapulgita.

Tabla 2-1: Características Físicas y Químicas de Atapulgita

<b>Característica</b>	<b>Valor</b>
<b>Densidad Parente</b>	700 g/l $\pm$ 10%
<b>Aabsorción de agua</b>	120% $\pm$ 10%

<b>Absorción de aceite</b>	74% ± 10%
<b>Humedad</b>	< 9%

Fuente: Empresa ABSOAL

Realizado por: Karla Garcés, 2020

### ***1.2.5. Validación de proceso de manufactura no estériles***

La validación de un proceso de manufactura no estéril conlleva la evaluación y recopilación de datos obtenidos de dicho proceso, con el fin de establecer evidencia científica de que un proceso es capaz de entregar continuamente un producto farmacéutico terminado, que cumple con sus especificaciones predeterminadas y atributos de calidad específicos (WHO, 2019, pp. 193-194).

#### ***1.2.5.1. Proceso de Manufactura de Diarex Tabletas***

La manufactura de Diarex tabletas, inicia en el área de pesaje en donde se cuantifican las materias primas que serán usadas en su fabricación, seguidamente son llevadas al área de sólidos en donde comienza su fabricación. Al terminar con el acondicionamiento primario del producto, éste pasa al área de empaque en donde se le da un acondicionamiento secundario y se incluye el prospecto en el mismo.

Todas aquellas etapas que intervienen en el ciclo de vida del producto se encuentran identificadas en la figura 5-1.

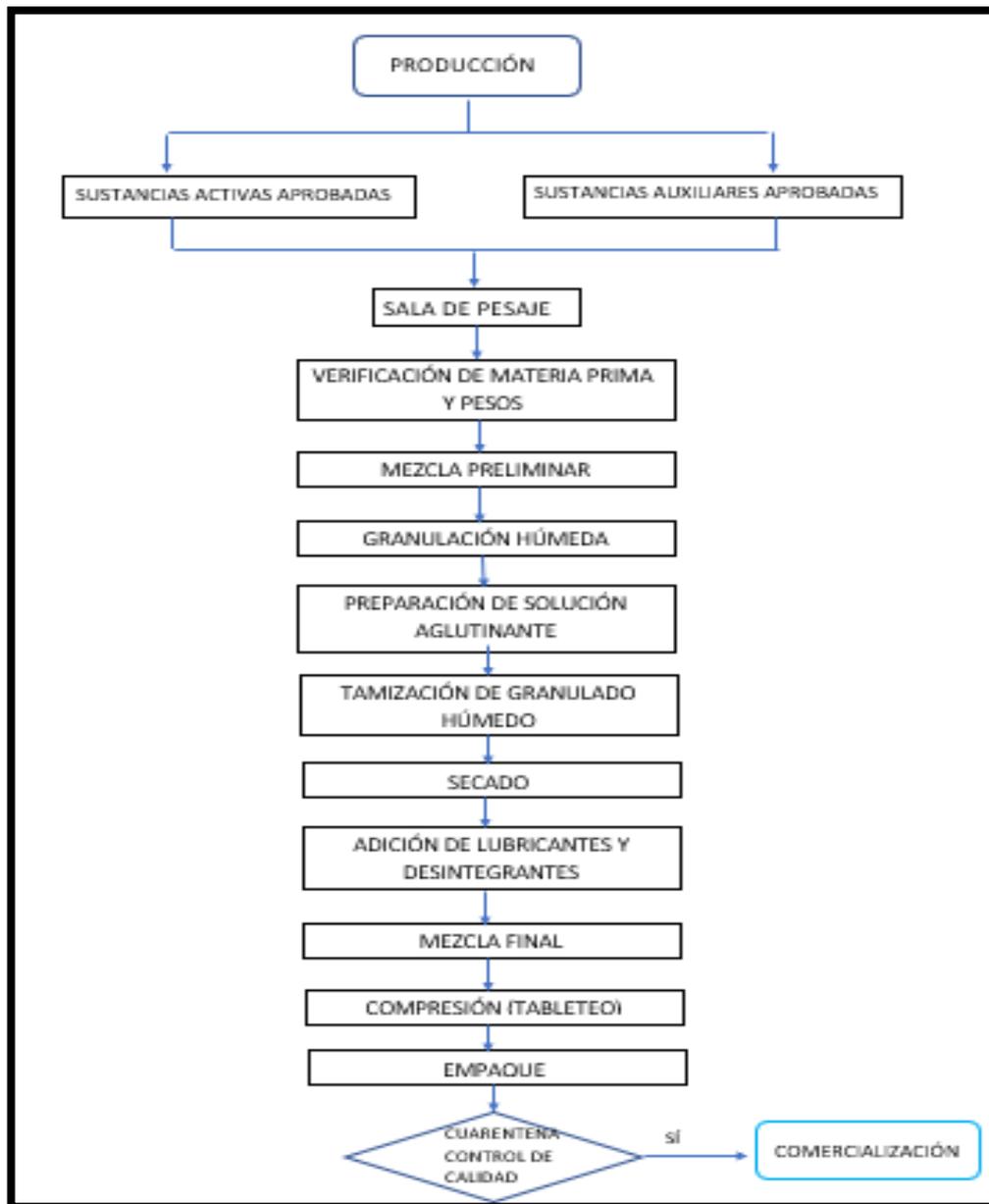


Figura 5-1: Flujograma del proceso de manufactura Diarex Tabletas, NEOFÁRMACO

Fuente: Laboratorios NEOFÁRMACO del Ecuador, 2018

#### 1.2.5.2. Estado de calificación de equipos, áreas, y sistemas de apoyo crítico usados en la fabricación de Diarex tabletas

La manufactura de Diarex tabletas, abarca el uso de equipos, de instalaciones bien identificadas y separadas, además de sistemas de apoyo crítico como el agua purificada, ventilación y acondicionamiento de aire.

Según la OMS en el Informe 53 (2019, p. 183), el fabricante de cualquier producto sea o no farmacéutico debe asegurarse que los equipos usados en la fabricación, el análisis de muestras del producto, así como las instalaciones y los sistemas de apoyo crítico, antes mencionado, deben tener un estado vigente de calificación y calibración, que se realizaran en 4 etapas iniciando con la calificación del Diseño (DQ).

**DQ:** La calificación del diseño establece evidencia documentada de que equipos, instalaciones o sistemas cumplen con las especificaciones de diseño requeridas, los llamados EROS, y que serán usadas para un fin previsto, además de que deben estar de acuerdo con las buenas prácticas de fabricación. Tras la verificación del cumplimiento de la DQ se inicia la calificación de la instalación (IQ) (WHO, 2019, p.184).

**IQ:** en la calificación de instalación se realizan pruebas con el fin de asegurar que las instalaciones, los sistemas de apoyo, así como los equipos que se usan en un proceso de manufactura se instalen y seleccionen de manera correcta. Seguido al cumplimiento de la calificación de la instalación, comienza la calificación de operacional (OQ) (WHO, 2019, p.184).

**OQ:** en esta etapa se verifica que los sistemas, equipos e instalaciones funcionen en base a todos los rangos previstos de operación. Como etapa final está la calificación del desempeño (PQ) (WHO, 2019, p.184).

**PQ:** se establece evidencia documentada de que el sistema, equipo o instalación, funciona de una manera consistente además que brinda resultados reproducibles que se mantienen dentro de las especificaciones definidas por periodos prolongados, aquí se realizan pruebas de desafío (WHO, 2019, p.184).

## A. Equipos Producción

Tabla 3-1: Estado de Calificación y Calibración de los Equipos de Producción

Nombre del equipo	Fecha de última calibración	Calificación			
		DQ	IQ	OQ	PQ
Balanza de Pesaje Cas EC II 6 Kg	Octubre 2018	✓	✓	✓	✓
Balanza de Pesaje Cas EC II 300 Kg	Enero 2019	✓	✓	✓	✓
Balanza de pesaje Seianalítica Mettler Toledo ME203T/00	Enero 2019	✓	✓	✓	✓
Balanza de control en proceso Mettler		✓	✓	✓	✓

<b>Toledo ML203E</b>	Enero 2019				
<b>Agitado Lightnin 2</b>	N/A	✓	✓	✓	✓
<b>Mezclador de Tambor Alfa</b>	N/A	✓	✓	✓	✓
<b>Tamices</b>	N/A	✓	✓	✓	✓
<b>Tanques de Acero Inox</b>	N/A	✓	✓	✓	✓
<b>Amasador Granulador High Shear Aeromatic</b>	Abril 2018	✓	✓	✓	✓
<b>Lecho Fluido</b>	Abril 2018	✓	✓	✓	✓
<b>Tableteadora Rotativa Manesty</b>	N/A	✓	✓	✓	✓
<b>Detector de Metales CEIA</b>	N/A	✓	✓	✓	✓
<b>Desempolvador de Tabletas Manesty</b>	N/A	✓	✓	✓	✓
<b>Bombo de Recubrimiento Walter Brucks</b>	N/A	✓	✓	✓	✓
<b>Blister W&amp;S</b>	N/A	✓	✓	✓	✓
<b>Videojet Excel 2000</b>	N/A	✓	✓	✓	✓
<b>Videojet 1210</b>	N/A	✓	✓	✓	✓

Fuente: Matriz de Calificación de Equipos, Laboratorio Farmacéutico NEOFÁRMACO.

Realizado por: Garcés, Karla 2020

## B. Equipos Control de Calidad

Tabla 4-1: Estado de Calificación y Calibración de los Equipos de Control de Calidad

Nombre del equipo	Fecha de última calibración	Calificación			
		DQ	DQ	DQ	DQ
<b>Balanza Analítica Sartorius</b>	Enero 2019	✓	✓	✓	✓
<b>Durómetro Scout</b>	Enero 2019	✓	✓	✓	✓
<b>Espectrofotómetro PHARO 300</b>	Abril 2019	✓	✓	✓	✓
<b>Balanza de Precision Mettler Toledo ME2002</b>	Diciembre 2019	✓	✓	✓	✓
<b>Desintegrador Vakel</b>	N/A	✓	✓	✓	✓
<b>Bomba de Vacío Boeo Germany</b>	Febrero 2018	✓	✓	✓	✓
<b>Analizador de Humedad Mettler Toledo</b>	Enero 2019	✓	✓	✓	✓
<b>Cabina de Flujo Laminar</b>	Febrero 2018	✓	✓	✓	✓
<b>Estufa de Incubación Memmert</b>	Enero 2019	✓	✓	✓	✓

Fuente: Matriz de Calificación de Equipos, Laboratorio Farmacéutico NEOFÁRMACO.

Realizado por: Garcés, Karla 2020

## C. Sistemas de Apoyo Crítico

Tabla 5-1: Estado de Calificación de los Sistemas de Apoyo Crítico

Sistema de Apoyo Crítico	Calificación			
	DQ	DQ	DQ	DQ
Agua Purificada	✓	✓	✓	✓
Aire y Ventilación	✓	✓	✓	✓
Aire Comprimido	✓	✓	✓	✓

Fuente: Matriz de Calificación de Equipos, Laboratorio Farmacéutico NEOFÁRMACO.

Realizado por: Garcés, Karla 2020

## D. Áreas de producción

Tabla 6-1: Estado de Calificación de las Áreas de Producción

Área de Producción	Calificación			
	DQ	DQ	DQ	DQ
Pesaje	✓	✓	✓	✓
Granulados 1	✓	✓	✓	✓
Compresión 1	✓	✓	✓	✓
Recubrimiento	✓	✓	✓	✓
Sellado	✓	✓	✓	✓
Mezcla 1	✓	✓	✓	✓
Blíster	✓	✓	✓	✓

Fuente: Matriz de Calificación de Equipos, Laboratorio Farmacéutico NEOFÁRMACO.

Realizado por: Garcés, Karla 2020

### 1.2.5.3. Parámetros críticos de calidad

Según Soledad (2009, p. 64), los parámetros críticos de calidad (PCC) son aquellas variables que se pueden presentar en una etapa y que pueden afectar a la calidad del producto por lo que se establecen límites razonables de variación como criterios de aceptación. Couto (2008, p. 124), menciona también que los parámetros críticos del proceso también ayudan a demostrar que un proceso está bajo control.

Para el proceso de manufactura de Diarex Tabletas, se han establecido varios parámetros críticos en cada etapa del proceso en el que constan tiempo (t, en minutos), temperatura ( $^{\circ}$ T, en  $^{\circ}$ C), velocidad (V, en rpm), número de malla (N $^{\circ}$ . M), fuerza de compresión (F.C, en toneladas), amperaje (A, en amperios), presión (P, en Psi).

Tabla 7-1: Parámetros Críticos del Proceso de Manufactura, Diarex Tabletas

PRODUCTO /API	ETAPA DEL PROCESO	PARÁMETRO CRÍTICO							
		t	°T	V	F.C	N°.M	A	P	
<b>Diarex Tabletas</b> (Nifuroxazida 200 mg – Atapulgita 350 mg)	Mezcla	✓	---	✓	---	---	---	---	---
	Granulación	✓	---	✓	---	---	✓	---	
	Secado	✓	✓	---	---	---	---	---	
	Tamizado	---	---	---	---	✓	---	---	
	Lubricación	✓	---	✓	---	---	---	---	
	Compresión	---	---	✓	✓	---	✓	---	
	Recubrimiento	---	✓	✓	---	---	---	✓	
	Sellado	---	✓	✓	---	---	---	---	

Fuente: Protocolo de validación de proceso de Manufactura de Diarex Tabletas, Laboratorio Farmacéutico NEOFÁRMACO  
Realizado por: Garcés, Karla 2020

#### 1.2.5.4. Atributos críticos de calidad

Los atributos críticos de calidad o CQAs (Critical quality attributes) se aplican generalmente a sustancias farmacológicas, excipientes, productos intermedios y producto final. Se puede catalogar como CQAs a cualquier propiedad o característica ya sea física, microbiológica o química que debe estar dentro de un rango, con el fin de asegurar la calidad deseada en un producto (EMA, 2017, p.13).

En el protocolo de validación de proceso de manufactura de Diarex tabletas se establecieron como atributos críticos de calidad por etapa de proceso a: análisis organoléptico (AO: Color, olor, apariencia), dureza, (Dur., en Kgf), friabilidad (Fr.), Peso Promedio (P/V en mg), Desintegración (Des. En minutos), hermeticidad (Her.), humedad (%H), índice de carr (IC), valoración del principio activo (Val. en %), uniformidad de contenido (UC).

Tabla 8-1: Atributos Críticos del Proceso de Manufactura, Diarex Tabletas

PRODUCTO /API	Etapa del Proceso	PARÁMETRO CRÍTICO									
		AO	Dur	Fr	P/V	Des	Her	%H	IC	Val	UC
<b>Diarex</b> <b>Tabletas</b> (Nifuroxazida 200 mg – Atapulgita 350 mg)	Mezcla	✓	---	---	---	---	---	---	---	---	---
	Granulación	✓	---	---	---	---	✓	---	---	---	
	Secado	✓	---	---	---	---	---	✓	---	---	
	Tamizado	✓	---	---	---	---	---	---	---	---	
	Lubricación	✓	---	---	---	---	---	---	✓	---	
	Compresión	✓	✓	✓	✓	✓	✓	---	---	✓	✓
	Recubrimiento	✓	---	---	---	---	---	---	---	---	---
	Sellado	✓	---	---	---	---	---	---	---	---	---

- A. Análisis Organoléptico:** incluye aquellas pruebas en donde se necesita usar los 5 órganos de los sentidos, es así que se verifica la apariencia, olor, sabor, color, textura.
- B. Dureza o Fuerza de ruptura de tabletas:** es la fuerza que se necesita aplicar a una tableta ocasionando que esta se fracture. Usualmente al realizar esta prueba se coloca una tableta entre dos platinas, una de las platinas se moviliza con el fin de aplicar cierta fuerza sobre dicha tableta ocasionando su fractura (USP, 2015, p.1567).
- C. Friabilidad:** es una prueba que ayuda a determinar la resistencia de una tableta a formar astillas y abrasión en su superficie cuando es sometida a tensiones mecánicas además de su capacidad para soportarlas (USP, 2015, p.73).
- D. Peso promedio:** mediante el análisis de una muestra de 20 unidades, se verifica que la tableta cumpla con el peso deseado, garantizando que hay cantidad certera de principio activo (Gennaro, 2003, pp. 1025-1026), la USP lo ha determinado solo para medicamentos con el 25% o más de principio activo en relación a la unidad de dosificación (USP, 2015, pp. 727-728).
- E. Desintegración:** según la USP 38 (2015, p. 516), determina si una unidad de dosificación, en condiciones experimentales, que ha sido colocada en un medio líquido, se desintegra en un tiempo establecido.
- F. Disolución:** determina la cantidad de principio activo que es liberado de una unidad de dosificación al ser expuesta a un medio acuoso cumpliendo así con lo que se ha establecido en cada una de las monografías ya establecida para cada medicamento (USP, 2015, p.520).
- G. Hermeticidad:** la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (2014, p.383), menciona que esta prueba ha sido diseñada para productos farmacéuticos con el fin de a verificar el cierre del sellado de dichos productos.
- H. Porcentaje de humedad:** mediante esta prueba se puede determinar cuál es la cantidad de agua que posee una sustancia en relación a su peso total (IICA, 2004, p.107).

- I. Índice de Carr o Índice de Compresibilidad:** se evalúa la relación existente entre el volumen aparente y el volumen final asentado de un polvo, esta relación indica si la fluidez del polvo es buena o no (USP, 2015, pp. 1451-1452).
- J. Valoración:** se emplea en la industria farmacéutica con el fin de determinar el porcentaje de un principio activo contenido en una forma farmacéutica por unidad de dosificación (Martínez, 2010, p.20), además de que ayuda a identificar al principio activo en un medicamento (WHO, 2003, p.72).
- K. Uniformidad de Contenido:** la Farmacopea de los Estados Unidos (2015, p. 727) la define como “el grado de uniformidad en el contenido del fármaco entre las unidades de dosificación”.

#### ***1.2.6. Validación de limpieza***

Es el proceso que establece evidencia documentada de que el procedimiento utilizado para limpiar los equipos empleados en la fabricación de un producto es eficaz, además es un requisito para las buenas prácticas de fabricación (Mowafak, 2005, p. 1).

##### ***1.2.6.1. Limpieza y desinfección***

Un proceso de limpieza según, LeBlanc (2000, p. 19), implica la remoción de sustancias no deseadas, que son los contaminantes, de la superficie de un equipo. Así, la limpieza tiene dos aspectos, el primero es la química de la limpieza y el segundo corresponde a los tipos de limpieza.

Es imprescindible comprender la química de la limpieza puesto que ayuda a diseñar el proceso y escoger el agente de limpieza correcto. Para ello, se debe tomar en cuenta los mecanismos de limpieza químicos como la solubilidad, solubilización, emulsificación, hidrólisis, dispersión, oxidación, humectación (LeBlanc 2000, p. 20).

**Solubilidad:** cuando se habla de solubilidad hay tres problemas que se pueden presentar, el primero es que la información acerca de la solubilidad del contaminante no necesariamente aborda la tasa de solubilidad del mismo, pues su solubilidad puede implicar el uso de temperatura o agitación adicional al contacto del contaminante y el solvente (LeBlanc 2000, p. 20).

El segundo problema que puede presentarse es la forma en la que está el contaminante en la superficie del equipo y si esa es la forma que va a ser removida. Es conocido que durante procesos farmacéuticos las sustancias pueden sufrir muchas alteraciones provocando la creación de otras sustancias o alterando su misma estructura lo que puede afectar en la solubilidad del compuesto (LeBlanc 2000, p. 20).

El tercer problema se refiere al producto final, un medicamento no contiene al o los principios activos sino también a excipientes, muchas veces el perfil de solubilidad del API (Active Pharmaceutical Ingredient) será diferente al de los excipientes lo que puede afectar en la limpieza (LeBlanc 2000, pp. 20-21).

Al diseñar un proceso de limpieza se debe tener en cuenta cual es el contaminante objetivo de la remoción y si el proceso a ser aplicado también puede remover los demás contaminantes que se pueden presentar (LeBlanc 2000, p. 21).

**Solubilización:** es similar a la solubilidad, pero se diferencian en que, la solubilización implica la adición de una sustancia con el fin de ayudar a mejorar la solubilidad del contaminante, como en el caso de algunos ácidos orgánicos que al ser expuestos a una base forman sales que son solubles en agua (LeBlanc 2000, pp. 21-22).

**Emulsificación:** las emulsiones son uniones termodinámicamente inestables entre agua y grasa, que buscan romper un contaminante en partículas pequeñas y suspenderlo en agua, su estabilidad se ve mejorada con la adición de tensoactivos. Su uso necesita de energía mecánica que puede presentarse en agitaciones (LeBlanc 2000, pp. 23-25).

**Dispersión:** tiene mucho que ver con la emulsificación debido a que se mantiene el mismo principio, sin embargo, en la dispersión es necesario primeramente humectar y desagregar las partículas sólidas para luego ser suspenderlas (LeBlanc 2000, p. 25).

**Humectación:** como lo menciona LeBlanc (2000, pp. 25-26), conlleva el desplazamiento de un fluido, que por lo general es el aire, por otro fluido que es el agua. La humectación mejora por acción de los tensoactivos debido a que estos disminuyen la tensión superficial entre la superficie del sólido y el agua.

**Hidrólisis:** es una reacción química que involucra la escisión de enlaces que muchas veces son amidas o ésteres. Estas reacciones se llevan a cabo en medios acuoso bajo condiciones ácidas o alcalinas a altas temperaturas (LeBlanc 2000, pp. 27-28).

**Oxidación:** es un método inespecífico que implica escisiones en los enlaces de una molécula grande por acción de un agente oxidante, como resultado se obtienen moléculas más pequeñas y más polares lo que aumenta la solubilidad. Estos agentes oxidantes en la limpieza son generalmente el hipoclorito de sodio, peróxido de hidrogeno y el ácido peracético (LeBlanc 2000, pp. 28-29).

En la industria farmacéutica, a la hora de eliminar contaminantes presentes en las superficies de los equipos no solo se usan mecanismos químicos como los antes mencionados sino también la remoción física que está presente en todos los procesos de limpieza en alguna medida.

**Remoción física:** corresponde a un tipo de mecanismo de limpieza que requiere fuerza mecánica, tal como la acción de un operador al fregar la superficie del equipo o el uso de agua a presión que se aplica en dichos equipos (LeBlanc 2000, p. 29).

En estos casos la limpieza se puede complementar con los mecanismos antes mencionados. Comúnmente en la industria farmacéutica, previo a la introducción de la solución de limpieza en el equipo, se realiza un enjuague con agua a temperatura ambiente que disminuye la contaminación presente facilitando los métodos químicos de limpieza (LeBlanc 2000, pp. 29-30).

La desinfección es parte de la limpieza, aunque puede considerarse otro tipo de limpieza especial, que busca eliminar microorganismos que pueden o no ser patógenos y que afectan la calidad de un producto (LeBlanc 2000, p. 30).

Así también hay mecanismos con acción antimicrobiana que pueden ser de dos tipos, los que eliminan microorganismos, pero no eliminan los residuos microbianos no viables como es el caso de la esterilización con vapor, y los que eliminan microorganismos y que ayudan en la eliminación de los residuos no viables como los biocidas oxidantes (LeBlanc 2000, p. 30).

#### *1.2.6.2. Agentes de limpieza*

LeBlanc (2000, pp. 31-32) menciona que en procesos de limpieza se puede usar una variedad de agentes de limpieza y que se clasifican en solventes orgánicos y limpiadores de base acuosa. Los solventes orgánicos como el metanol, son usados en la limpieza cuando se sabe que el principio activo es soluble en estos. Sin embargo, el costo de su uso en una limpieza es alto.

Por otro lado, los agentes de limpieza de base acuosa son aquellos en los que se forma una solución entre el agua y sustancias como tensoactivos, solventes, bases, ácidos, sales, dispersantes, oxidantes, quelantes. En esta clasificación también se incluye al agua como otro solvente (LeBlanc, 2000, pp. 32-33).

**Agua:** es el medio de disolución que puede usarse en mecanismos de limpieza químicos tales como la hidrólisis, la emulsificación, y la dispersión. Generalmente el agua representa la mayor cantidad de sustancia en la solución (LeBlanc, 2000, p. 33).

**Tensoactivos:** tienen dos extremos, uno polar que es afín al agua y otra apolar que es afín a la grasa. En dependencia de la carga del extremo polar se pueden clasificar en aniónicos si están cargados negativamente, catiónicos cargados positivamente, no iónicos si no tienen carga, y anfóteros que pueden tener una carga positiva o negativa según el pH en el que se encuentren (LeBlanc, 2000, p. 33).

**Quelantes:** son sustancia de tipo orgánico que en medio acuoso retienen iones metálicos formando complejos que son solubles en algunos solventes. Un ejemplo de agente quelante es el EDTA (Ácido etilendiaminotetraacético) (Skoog, et al., 1997: p. 783).

**Solventes:** existen ciertos solventes que son miscibles con el agua como los éteres de glicol que ayudan a solubilizar compuestos como aceites o grasas. (LeBlanc, 2000, p. 34).

**Bases:** son sustancias con un pH elevado, esta característica hace que frente a sustancias ácidas en un medio acuoso, estas se vuelvan solubles puesto que se forman sales solubles en agua. Las bases se usan mucho en la hidrólisis de ésteres u otros compuestos orgánicos. Las bases más usadas son el hidróxido de sodio y de potasio (LeBlanc, 2000, p. 34).

**Ácidos:** son sustancias con un pH bajo, los ácidos débiles como el ácido cítrico o el ácido fosfórico son usados en la limpieza para formar sales con compuestos básicos, aumentando su miscibilidad con el agua, y por ende haciendo que sea fácil su remoción (LeBlanc, 2000, p. 35).

En la industria farmacéutica también se llegan a aplicar un método de limpieza combinado, es decir no se usa un solo mecanismo de limpieza sino varios mecanismos de limpieza que aseguran la remoción de los contaminantes presentes en las superficies de los equipos (LeBlanc, 2000, p. 39).

En el caso de aplicar un proceso de limpieza combinando se puede iniciar con un mecanismo físico que elimine la mayoría de contaminante grueso, seguido aplicar un mecanismo de limpieza químico, y por último posterior al enjuague es imprescindible la desinfección.

#### *1.2.6.3. Agentes desinfectantes*

Los agentes desinfectantes son sustancias que se encargan de la eliminación y remoción de microorganismos, evitando su propagación en las superficies. Entre los agentes desinfectantes está el hipoclorito de sodio, glutaraldehído, amonio cuaternario, y el alcohol al 70% (Echeverri et al., 2007).

**Hipoclorito de sodio:** es una sal del ion hipoclorito, pertenece al grupo de halogenuros usados como desinfectantes. Usualmente se usan en la desinfección de superficies, así como también de agua (Rutala y Webber, 1997: pp. 3-4).

No se conoce bien su mecanismo de acción sin embargo se especula que pueden actuar al inhibir las reacciones enzimáticas de los microorganismos y por ende su destrucción, además son “bactericidas, viricidas, fungicidas y esporicida” (Diomedei et al., 2017: p. 6) en dependencia de su concentración.

**Glutaraldehído:** se usa para la desinfección, en dilución con agua, de equipos que pueden tener cierta sensibilidad al calor, además de ser usado en laboratorios histopatológico como un adhesivo para los tejidos (NIOSH, 2001).

**Amonio cuaternario:** sustancias bacteriostáticas, fungistáticas, microbicidas. Son una composición de una parte catiónica que es el nitrógeno y una aniónica que es ocupada por radicales como el cloro, así forman una sal. Los radicales R que presentan pueden incluir grupos aromáticos o átomos de carbono su unión tiene una actividad antimicrobiana (Gerba, 2015, pp. 1-3).

Estas sustancias actúan sobre la membrana citoplasmática de las bacterias y la membrana plasmática de las levaduras y se unen a su material genético. Frente a los virus que contienen lípidos también es útil puesto que tienen una actividad hidrófoba (Gerba, 2015, pp. 1-3). Un tipo de amonio cuaternario en el cloruro de benzalconio.

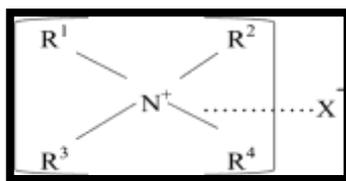


Figura 6-1: Estructura del amonio cuaternario, American Society for Microbiology

Fuente: Gerba, Charles 2015

**Alcohol al 70%:** es un compuesto orgánico que actúa sobre la membrana celular de los microorganismos provocando un daño al cambiar su tensión superficial además desnaturaliza las proteínas de las células microbianas (Diomedi et al., 2017: p. 2).

**Perhidrol o Peróxido de hidrógeno:** es una molécula inestable y un fuerte oxidante, formada por 2 átomos de oxígeno y 2 hidrógenos, como desinfectante tiene una acción bactericida (Weber, 2003, pp. 466-467).

#### 1.2.6.4. Tipos de contaminación

**Contaminación Química:** también es conocida como contaminación cruzada. Esta contaminación puede darse por el arrastre de un ingrediente activo durante su proceso de fabricación, también puede verse involucrados restos de agentes de limpieza. Todas estas sustancias pueden afectar al paciente tras ser consumidos (Bimuth y Neumann, 2000: pp. 3-4).

**Contaminación Física:** Bimuth y Neumann (2000: p. 4) se refieren a la contaminación con materia extraña que pueden afectar la calidad de un producto farmacéutico y a la salud de un paciente.

**Contaminación microbiológica:** corresponde a la contaminación provocada por microorganismos vivos y pirógenos, que pueden incidir en el organismo de las personas afectándolos por lo que se debe tener un control especial en su proliferación (Bimuth y Neumann, 2000: p. 4).

#### 1.2.6.5. Mecanismos de limpieza

**Clean in Place:** hace referencia a la limpieza en el lugar, se aplica a los equipos que no pueden ser desarticulados por lo que la limpieza se aplica en su sitio y generalmente el equipo está preparado estructuralmente para la introducción de soluciones de limpieza y su autolimpieza (LeBlanc, 2000, pp. 43-50).

**Inmersión Agitada:** conlleva la inmersión de partes del equipo en una solución de limpieza para luego agitarse mecánicamente con el fin de poner en contacto toda la superficie del objeto con el agente de limpieza, con esto se puede remover los contaminantes que este solubilizados, emulsionados o suspendidos en la superficie y llevarlos a la solución (LeBlanc, 2000, pp. 50-54).

**Inmersión estática:** implica inundar un objeto con la solución en donde el único efecto de la limpieza se debe solamente a la solución. Al no existir una agitación no existe la remoción de las sustancias que pueden estar solubilizadas, emulsionadas o suspendidas en la superficie de los equipos por lo que el efecto de limpieza se ve minimizado (LeBlanc, 2000, pp. 56-57).

**Lavado de piezas automatizadas:** partes de un equipo desmontado se colocan en lavadoras mecánicas que se procesan por ciclos de limpieza, enjuague y secado. Tienen zonas de rociado que inciden en la limpieza por lo que el efecto de la misma depende del agente de limpieza y los sistemas de rociado (LeBlanc, 2000, pp. 57-60).

**Lavadoras ultrasónicas:** las lavadoras tienen transductores ultrasónicos que emiten sonidos de alta frecuencia a través del agente de limpieza. Las ondas sonoras forman pequeñas burbujas sobre las superficies de los objetos, estas burbujas crecen y terminan colapsando liberando energía mecánica, esta ayuda a la remoción de contaminantes (LeBlanc, 2000, p. 63).

**Rociado a alta presión:** incluye el uso de un agente de limpieza dirigida a alta presión para limpiar un equipo o sus piezas. La presión puede ser controlada manualmente o mecánicamente, aquí se aplica energía mecánica por lo que ayuda a eliminar los contaminantes de la superficie (LeBlanc, 2000, pp. 64-65).

**Limpieza manual:** comprende el cepillado del equipo por acción de un operador que ejerce energía mecánica y puede ser efectiva además de que implica un costo muy bajo. En la limpieza manual como el cepillado tiene un tiempo de remojo largo que permite la humectación de los contaminantes. (LeBlanc, 2000, pp. 66-68).

Las piezas se colocan en una solución detergente y se lavan manualmente con un cepillo para después ser enjuagadas con agua. en el caso de tratarse de un equipo la solución se introduce en el mismo para ser cepillado en su interior (LeBlanc, 2000, pp. 68-70).

#### *1.2.6.6. Elección del peor caso*

Para la ejecución de la validación de limpieza, la OMS en el informe 53 (2019, p. 138) menciona que no es necesario validar la limpieza de los equipos usados en la fabricación de cada uno de los medicamentos de una empresa, sino al contrario se eligen casos específicos en donde el analito de interés por cuestiones fisicoquímicas es difícil de remover de las superficies de los equipos.

La determinación del peor caso se lleva a cabo teniendo en cuenta la toxicidad, solubilidad, así como también la dosificación del principio activo. Al evaluar la eficacia de la limpieza del peor caso estamos garantizando que los demás analitos también serán eliminados con la limpieza en el caso de aquellos que usen el mismo mecanismo (Fugate & LaTart, 2005: p. 26).

#### *1.2.6.7. Espectrofotometría UV-Visible*

La espectrofotometría UV-Visible es uno de los métodos más usados en el análisis de sustancias, este método está basado en la absorción y radiación de energía por una molécula específica a una determinada longitud de onda que en su estructura posee grupos funcionales cromóforos.

Los átomos y moléculas forman la materia, que puede encontrarse en diferentes estados físicos, mismos que cambian debido a ciertas condiciones que influyen en sus movimientos de traslación, rotación y vibración. Los electrones forman parte de las moléculas y normalmente están en un nivel de energía bajo que se conoce como estado fundamental (Pino y Pérez, 1983: p. 34).

Cuando los electrones absorben energía “pueden pasar a otros niveles de energía más elevada originando los espectros electrónicos”, conocido como estado excitado. Al considerar la energía total de una molécula, esta conlleva la suma de las energías vibracionales, rotacionales y electrónicas (Pino y Pérez, 1983: pp. 34-35).

Las moléculas absorben energía en cantidades “discretas” (Pino y Pérez, 1983: p 35) conocidas como cuantos y solo puede absorberla cuando esta energía corresponde a la diferencia entre el estado de mayor energía y el estado fundamental de la molécula. Esta absorción depende de la estructura de la molécula, como los electrones de una molécula orgánica, que determinan la característica absorbente de la misma así, estos electrones pueden ser:

- Aquellos que intervienen de manera directa en un enlace, conocidos como electrones “ $\pi$ ” que participan en la formación de enlaces insaturados, o “ $\sigma$ ” que participan en la formación de enlaces simples (Moreano, 2016, p. 49).
- Aquellos que no son compartidos, no son enlazantes y que se localizan en torno a halógenos y a átomos como el O, N, S que son los electrones “n” (Pino y Pérez, 1983: p 43).

Las moléculas orgánicas son las que usualmente poseen varios grupos cromóforos debido a su estructura, en ella se pueden encontrar los electrones compartidos que son  $\pi$  ó  $\sigma$  y también los electrones no enlazantes o “n”, cuando absorben energía se pueden producir 4 tipos de transiciones como se puede observar en la figura 7-1.

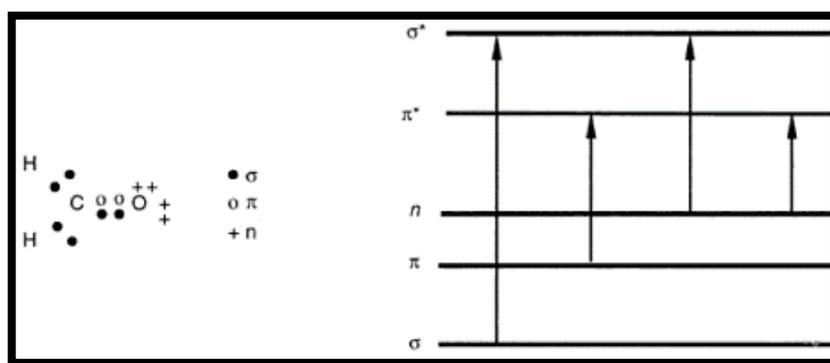


Figura 7-1: Transiciones electrónicas en los orbitales de energía.

Introducción al análisis instrumental.

Fuente: Lucas Hernández y Claudio González, 2002

- A. Transiciones  $\sigma \rightarrow \sigma^*$ :** esta transición necesita de una gran energía que se observa en el ultravioleta lejano siendo longitudes de onda menores a 200 nm, a esta longitud de onda incluso se pueden excitar sustancias como el nitrógeno y el oxígeno por lo que los análisis deben realizarse al vacío para evitar inconvenientes en el análisis (Hernández y González, 2002: p. 55).
- B. Transiciones  $n \rightarrow \sigma^*$ :** para que se produzca esta transición también se necesita una gran energía observada en el UV lejano, sin embargo, es menor a la energía necesitada para la transición anterior. Estas transiciones se producen en moléculas saturadas con heteroátomos de S, O y halógenos que contienen “pares electrónicos en orbitales no enlazantes” (Hernández y González, 2002: pp. 55-56).

**C. Transiciones  $n \rightarrow \pi^*$  y  $\pi \rightarrow \pi^*$ :** varios compuestos químicos presentan en su estructura electrones en orbitales  $\pi$  así como electrones no enlazantes, las transiciones  $\pi \rightarrow \pi^*$  aparecen en el ultravioleta lejano y las  $n \rightarrow \pi^*$  que necesita menor energía aparecen en el ultravioleta próximo y visible, los grupos de átomos que presentan esta transición se conocen como grupos cromóforos (Hernández y González, 2002: pp. 56-57).

Las transiciones en las que participan grupos cromóforos son aquellas en las que las moléculas orgánicas presentan grupos con enlaces  $\pi$ , ejemplos de ello se pueden apreciar en la figura 8-1.

Grupo cromóforo	Estructura	Transición
Etilénico	$>C = C<$	$\pi \rightarrow \pi^*$
Acetilénico	$-C \equiv C-$	$\pi \rightarrow \pi^*$
Carbonilo	$>C = O$	$\pi \rightarrow \pi^*$ $n \rightarrow \pi^*$
Carboxilato	$-C \begin{matrix} \diagup O \\ \diagdown \end{matrix}$	$\pi \rightarrow \pi^*$
Ester	$-C \begin{matrix} \diagup O \\ \diagdown OR \end{matrix}$	$n \rightarrow \pi^*$ $\pi \rightarrow \pi^*$
Amida	$-C \begin{matrix} \diagup O \\ \diagdown NH_2 \end{matrix}$	$n \rightarrow \pi^*$ $\pi \rightarrow \pi^*$
Nitro	$-NO_2$	$n \rightarrow \pi^*$ $\pi \rightarrow \pi^*$
Oxima	$>C = N-$	$n \rightarrow \pi^*$ $\pi \rightarrow \pi^*$

Figura 8-1: Transiciones electrónicas en grupos cromóforos. Introducción al análisis instrumental.

Fuente: Lucas Hernández y Claudio González, 2002

Los espectrofotómetros de radiación UV-Visible están conformados por varias partes, que se pueden apreciar en la figura 9-1, cada una con su función así tenemos a las siguientes:

- Fuente de radiación energética estable: estas fuentes de energía emiten un haz de luz continuo de suficiente intensidad que excitan a los electrones, cuando ellos vuelven a su estado fundamental emitan radiación electromagnética. Las fuentes son de dos tipos siendo las térmicas que se usan en la zona visible y las fuentes de descarga eléctrica que se usan en la zona UV (Pino y Pérez, 1983: pp. 125-126).
- Monocromador: es un sistema que genera una radiación de “una gran pureza espectral (estrecho de banda)” y permite su variación en el espectro, es decir que separa la radiación policromática como cuando la luz atraviesa un prisma (Pino y Pérez, 1983: p. 132).

- El compartimento para la muestra o el blanco: las celdas que contengan las muestras o el blanco den ser de estar fabricadas con un material que no obstruya la radiación, es así que, para el caso de analizar sustancias al UV y para la zona visible se pueden usar celdas de plástico o vidrio (Moreno, 2016, p. 45).
- Detector y Amplificador: son sistemas que convierten la radiación en una señal eléctrica (Moreno, 2016, p. 45).
- Sistema de medida: capta la señal que ha sido amplificada y transformada la convierte en una señal digital que al estar conectados a un sistema de registro gráfico nos da la posibilidad de tener la información en físico (Moreno, 2016, pp. 45-46).

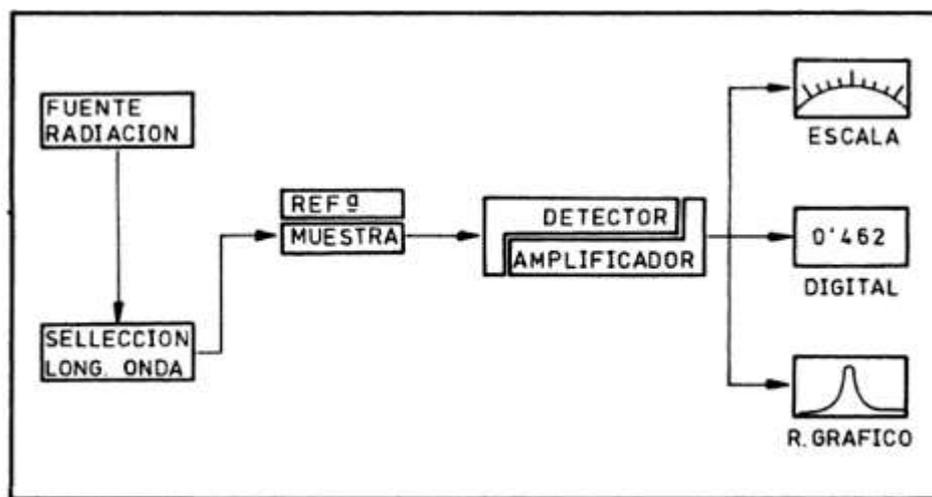


Figura 9-1: Elementos del espectrofotómetro. Análisis de elementos-traza por espectrofotometría de absorción molecular uv-visible

Fuente: Pino y Pérez, 1983

### 1.2.7. Análisis de detergente

El análisis de las trazas de detergente es parte de la validación de limpieza, como menciona Mowafak (2005, p. 3), el análisis cuantitativo de detergente puede realizarse por conductividad, pH, carbono orgánico total (TOC), recuento microbiano, espectrofotometría, y bioensayos. En base a lo anterior la concentración del detergente se evaluó mediante el análisis de la conductividad y el pH del agua del último enjuague tomado de los equipos.

En la industria farmacéutica se usan detergentes de pH básico o ácido, en el caso de la limpieza estudiada, el detergente usado es de pH básico. Mediante el análisis por pHmetría se evalúan

valores de pH altos que indicarían la presencia de restos del detergente presente en los equipos y la incapacidad del proceso de limpieza en eliminar el detergente.

#### *1.2.7.1. Conductimetría*

La conductimetría es un método de análisis que se fundamenta en la capacidad que tienen los iones presentes en una solución, de transportar la corriente eléctrica cuando son expuestos a un diferencial potencial. La relación conductividad/resistencia de la solución es inversamente proporcional, es decir que mientras la resistencia de la solución sea baja, la conductividad será alta. Según González (2010, p. 23) los factores que influyen en la conductividad son los siguientes:

- Concentración de iones: mientras exista una mayor concentración de iones presentes en la solución, la conductividad será mayor es decir que es directamente proporcional.
- Tipos de iones: iones como el sodio, el potasio y el cloro que son iones pequeños, conducen fácilmente la corriente.
- Temperatura: la movilidad de los iones es dependiente de la temperatura por lo que aumenta cuando aumenta la temperatura en un porcentaje del 1-3% °C.

#### *1.2.8. Análisis microbiológico*

La carga microbiana presente en los productos farmacéuticos, puede afectar la calidad, y también puede representar un peligro potencial para el paciente, esto debido a que muchos microorganismos tienden a producir sustancias que influyen en nuestra salud como es el caso de las enterobacterias como *Escherichea coli*, entre otras.

Al hablar de medicamentos, se puede relacionar calidad y microorganismos. En el caso de cremas, suspensiones y emulsiones, estos pueden desestabilizarlas, en los parenterales el riesgo puede ser mortal puesto que su administración es directa en la sangre. Para los sólidos orales el riesgo es menor debido a que estas mantienen un bajo contenido de agua, sin embargo, es necesario reducir la proliferación y crecimiento de los microorganismos (Bismuth & Neumann, 2000: p. 4).

La USP (2015, p.1284) en el capítulo 1111 “Examen microbiológico de productos no estériles: criterios de aceptación para preparaciones farmacéuticas y sustancias de uso farmacéutico”, dice que, la presencia de algunos microorganismos en medicamentos no estériles puede influir a tal grado de disminuir o anular la actividad terapéutica del principio activo.

### 1.2.8.1. Medios de cultivo usados

Medio de cultivo es una mezcla de sustancias químicas que interviene en el crecimiento de microorganismos proporcionándoles los nutrientes y el agua necesarios para que estos se proliferen tras ser expuestos a condiciones de temperatura y humedad óptimas (French y Hebert, 1980: p. 33).

**A. Plate Count Agar (PCA):** Agar PCA es un medio de cultivo selectivo para bacterias aeróbicas. En su composición consta hidrolizado pancreático de caseína, glucosa, agar, y extracto de levadura. Se debe tomar en cuenta que el medio de cultivo no es el más adecuado para bacterias aerobias exigentes (Soria Melgizo S.A., 2009, p. 1).

**B. Agar MacConkey:** es un medio de cultivo usado en el aislamiento de “bacilos gram negativos, aerobios y aerobios facultativos” presentes en diversas muestras. En este medio se da el desarrollo de las bacterias pertenecientes a la familia *Enterobacteriaceae*. El medio de cultivo este compuesto de peptona de carne, peptona de gelatina, tripteína, lactosa, mezcla de sales biliares, cloruro de sodio, rojo neutro, cristal violeta, agar (Britania, 2015, p. 1).

El desarrollo bacteriano se fundamenta en que, los nutrientes necesarios los aportan las peptonas, las sales biliares junto con el cristal violeta no permiten el crecimiento de bacterias gram positivas y la lactosa es el medio que puede fermentarse disminuyendo el pH que provoca un viraje en el color rojo neutro además de la precipitación de las sales biliares lo que facilita su identificación (Britania, 2015, p. 1).

**C. Agar Sabouraud:** se usa en la identificación y aislamiento de hongos patógenos y saprófitos, así como de levaduras. El medio Sabouraud está compuesto por peptona, tripteína, glucosa, cloranfenicol, y agar (Britania, 2015, p. 1).

El desarrollo de los microorganismos mencionados con anterioridad está fundamentado en la composición de este medio debido a que la tripteína, así como la glucosa y la peptona son las fuentes de alimento para estos microorganismos. La glucosa cumple otro papel que junto con el cloranfenicol que es un antibiótico y el pH ácido no permiten el crecimiento de bacterias (Britania, 2015, p. 1).

**D. Agua de Peptona:** el agua de peptona es un medio de dilución no selectivo, usado en el enriquecimiento microbiano, este medio está compuesto por peptona de carne y cloruro de

sodio. La peptona es la fuente nutricional de los microorganismos y el cloruro de sodio ayuda a mantener el balance osmótico (Britania, 2015, p. 1).

### ***1.2.9. Análisis estadístico. Índice de capacidad***

El índice de capacidad es un análisis estadístico en el que se destacan dos valores que son Cp y Cpk. El Cp representa la capacidad potencial y describe la disponibilidad del espacio que puede ocupar la variación tomando en cuenta los límites especificados. Por otro lado, el Cpk corresponde a la capacidad real e indica la centralización del proceso (Müller, 2017).

Al hablar de la capacidad del proceso muchas veces se considera también el desempeño del proceso, que en el análisis estadístico está representado por los valores de Pp y Ppk que se aplican para determinar cómo se desarrollará el proceso a largo plazo (Müller, 2017).

## CAPÍTULO II

### 2. MARCO METODOLÓGICO

#### 2.1. Localización del estudio

El estudio se realizó en las áreas de producción y control de calidad del laboratorio farmacéutico NEOFÁRMACO ubicado en la ciudad de Ambato, en la provincia de Tungurahua.

#### 2.2. Población de estudio

La población de estudio estuvo formada por las muestras de proceso y producto final correspondientes a la manufactura de Diarex tabletas, además, las muestras de limpieza tomadas de los equipos usados en su fabricación.

#### 2.3. Tamaño de la muestra

El tamaño de las muestras fue diferente para cada análisis, es así que para el caso de la validación de proceso de manufactura el tamaño de las muestras se diferenció según la etapa del proceso como se puede ver en la tabla 2-3. La cantidad de cada una se estableció según el plan de muestreo basado en la normativa CPE INEN-CODEX CAC/GL 50 “Directrices Generales Sobre Muestreo”.

Para la validación de limpieza el tamaño de la muestra se basó en la cantidad de puntos de difícil acceso por equipo, según el protocolo de limpieza. La diferencia en los puntos de muestreo se basó en el contacto del medicamento con los mismos.

#### 2.4. Equipos, materiales y reactivos

##### 2.4.1. *Análisis Físicoquímico*

##### A. Equipos

- Espectrofotómetro

- Durómetro
- Desintegrador
- Conductímetro
- pHmetro
- Friabilizador
- Balanza analítica

## **B. Materiales**

- Balón de aforo 1000ml
- Balón de aforo 250ml
- Balón de aforo 50ml
- Balón de aforo 25ml
- Balón de aforo 10ml
- Puntas para pipetas electrónicas de 5 ml
- Puntas para pipetas electrónicas de 1.25 ml
- Puntas para pipetas electrónicas de 500  $\mu$ l
- Puntas para pipetas electrónicas de 100  $\mu$ l
- Vasos de Precipitación de 1000 ml
- Vasos de Precipitación de 600 ml
- Vasos de Precipitación de 250 ml
- Mortero con pistilo
- Pesamuestras
- Hisopos para muestreo de limpieza
- Placas de muestreo de 100  $\text{cm}^2$
- Tubos de ensayo
- Filtros de 22 $\mu$ m
- Jeringuillas de 5 ml.
- Gradilla
- Probetas
- Tapas para balones de aforo
- Guantes
- Mascarillas
- Gorros
- Mandil

- Zapatones

### **C. Reactivos**

- Agua destilada
- Hidróxido de sodio 0.1N

### **2.4.2. Análisis Microbiológico**

#### **A. Equipos**

- Autoclave
- Cámara de flujo laminar
- Estufa de Incubación
- Balanza Analítica
- Baño María

#### **B. Materiales**

- Probeta 1000ml
- Probeta 500ml
- Probeta 250ml
- Vasos de precipitación de 600 ml
- Vasos de precipitación de 250 ml
- Cajas tripetri
- Hisopos estériles calificados
- Placa de muestreo de 100 cm<sup>2</sup>
- Tubos de ensayo
- Cinta testigo
- Parafilm
- Algodón
- Gradilla
- Guantes
- Mascarillas
- Gorros
- Mandil

## **C. Reactivos**

- Medio de cultivo MacConkey Agar
- Medio de cultivo Sabouraud Agar
- Medio de cultivo PCA Agar
- Medio de cultivo Agua de Peptona

## **2.5. Técnicas y Métodos**

### **2.5.1. Muestreo**

#### *2.5.1.1. Muestreo de superficies. Validación de limpieza*

La validación de limpieza, se enfocó en la determinación de la presencia de microorganismos y los niveles de contaminantes en las superficies de los equipos, para ello el muestreo se llevó a cabo según el POE-NCC-002-006 del laboratorio farmacéutico Neofarmaco, muestreo para superficies.

### **A. Muestreo microbiológico**

1. Preparar agua de peptona, para 107 tubos de ensayo siendo un total de 1070 mL.
2. Colocar 10 ml de agua de peptona en cada tubo y esterilizar a 120 °C, por 15 min, con una presión de 15 psi.
3. Tras ser esterilizados, los tubos con agua de peptona deben cubrirse con Parafilm.
4. Usar hisopos estériles y de mango largo.
5. Colocar la plantilla de acero inox (10cm x 10cm) sobre la superficie a muestrear.
6. Humedecer el hisopo en la solución diluyente, el tiempo de contacto del hisopo con el agua de peptona debe ser de un mínimo de 5 minutos, presionar ligeramente en la pared del tubo con un movimiento de rotación para quitar el exceso de solución.
7. Con el hisopo inclinado en un ángulo de 30°, frotar 4 veces la superficie delimitada por la plantilla, cada una en dirección opuesta a la anterior. Asegurar el hisopado en toda la superficie, como se observa en la figura 1-2.
8. Colocar el hisopo en el tubo con la solución diluyente, quebrando la parte del hisopo que estuvo en contacto con los dedos del muestreador, la cual debe ser eliminada, y cubrir con un nuevo Parafilm.

9. Transportar la muestra en un Cooler, descansados en una gradilla y debidamente ordenados.
10. Si desde que se toma la muestra hasta su análisis deben pasar más de cuatro horas, es preferible mantener los hisopos refrigerados y antes de ejecutar la siembra se debe dejar 20 minutos a temperatura ambiente.

## B. Muestra fisicoquímica. Análisis de Nifuroxazida

1. Preparar la cantidad de NaOH 0.1 N según el número de tubos a usarse y colocar 5 mL de la solución en cada uno.
2. Los tubos con la solución deben permanecer en contacto una noche antes del muestreo.
3. Usar hisopos calificados para el muestreo de limpieza y de mango largo.
4. Colocar la plantilla de acero inox (10cm x 10cm) sobre la superficie a muestrear.
5. Con el hisopo inclinado en un ángulo de 30°, frotar 4 veces la superficie delimitada por la plantilla, cada una en dirección opuesta a la anterior. Asegurar el hisopado en toda la superficie, como se observa en la figura 1-2.
6. Colocar el hisopo en el tubo con la solución diluyente.
7. Transportar la muestra en un Cooler, descansados en una gradilla y debidamente ordenados y etiquetados.
8. Los tubos con muestras de limpieza para Diarex tabletas deben permanecer a temperaturas de refrigeración para evitar la degradación de la nifuroxazida.

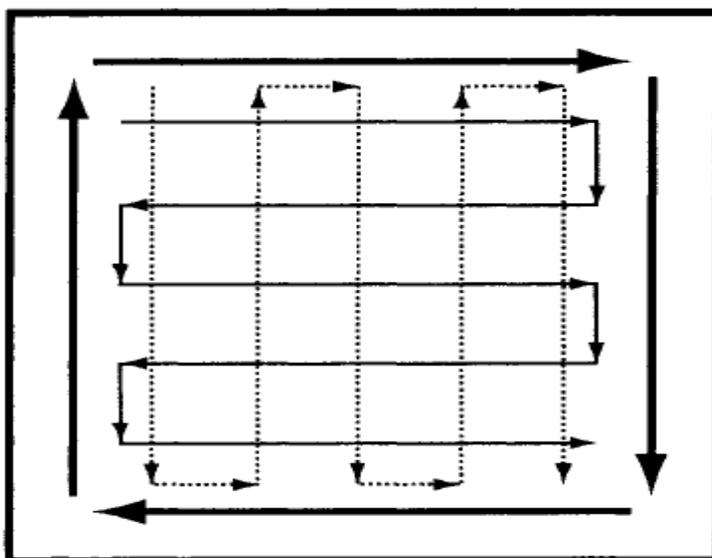


Figura 1-2: Técnica de hisopado. Cleaning Validation a practical approach

Realizado por: Gil Bismuth y Shosh Neuman, 2000

Para las zonas de los equipos de superficie irregular se debe muestrear una superficie similar al área de muestreo que se está considerando, en este caso 100 cm<sup>2</sup>, las muestras para el análisis fisicoquímico se realizan por triplicado. El muestreo microbiológico se llevó a cabo por 7 días seguidos, mientras que el muestreo fisicoquímico se realizó solo el primer día de la validación.

### **C. Muestro fisicoquímico. Determinación de pH y conductividad**

Para el análisis del detergente, se realiza un muestreo del agua de enjuague que corresponde al último enjuague del equipo, el muestreo se realizó con base del POE-VAL-003-001, “Protocolo de validación de limpieza, Diarex tabletas”. El muestreo se realizó según lo siguiente:

1. Recoger el agua de lavado en los contenedores adecuados e identificarlos con el nombre del producto y número de punto muestreado.
2. Tomar una muestra homogénea del contenedor del paso anterior.
3. Transferirla la muestra a un Erlenmeyer de 1000 mL, y tapar el recipiente.
4. Guardar las muestras para el análisis.

#### *2.5.1.2. Muestreo de producto en proceso. Validación de proceso de manufactura*

El muestreo aplicado para el análisis fisicoquímico se realizó con base del POE-NCC-036-006 “Toma de muestras de producto en proceso” del laboratorio Neofarmaco generado por el área de control de calidad, los pasos a seguir para el muestreo de sólidos se muestran a continuación:

1. Luego de secar y tamizar el granulado, tomar 20 g. de muestra
2. Se receta el pedido
3. Se analiza y genera resultados
4. Si cumple las especificaciones, se continua el proceso

Al considerarse una validación de proceso de manufactura se tomaron muestras de cada una de las etapas que comprenden el proceso de manufactura del medicamento Diarex Tabletado, tras la toma de muestra se siguieron los pasos mencionados anteriormente. Las cantidades de muestra tomadas en cada etapa se encuentran establecidas en la tabla 1-2.

#### *2.5.1.3. Análisis de parámetros críticos de calidad*

El análisis de los parámetros críticos de calidad se llevó a cabo tras una comparación de los datos reales originados durante la producción de tres lotes consecutivos del producto Diarex

tabletas, en comparación con el rango de valores establecido por el laboratorio farmacéutico NEOFÁRMACO, en el protocolo de manufactura de dicho medicamento.

La evaluación de los parámetros críticos de la calidad es uno de los requisitos para la validación de manufactura, para considerar estos datos como validos hay que tomar en cuenta que son recogidos de equipos usados en la manufactura calificados y calibrados, además, los datos arrojados de los equipos se verifican mediante la medición de los mismos con equipos tales como tacómetro, termómetro infrarrojo y cronometro igualmente calificados y calibrados. Se realiza la toma de datos 3 veces para cada parámetro a diferentes tiempos

### ***2.5.2. Análisis Fisicoquímico***

Conforme a la metodología de análisis de Diarex tabletas (Nifuroxazida) IA-CC-021-002, establecido por el laboratorio Neofarmaco, y que actualmente se encuentra validado, el método de análisis para la nifuroxazida es el de espectrofotometría Uv-Visible, aplicándose a las muestras de validación de proceso y muestras de limpieza.

Los análisis que se realizaron para la validación de limpieza, se guiaron en la metodología propuesta en el POE-NVA-004 protocolo de limpieza para el tren de fabricación de Diarex tabletas, del laboratorio Neofarmaco

#### ***2.5.2.1. Análisis muestras validación de limpieza***

##### **A. Análisis de nifuroxazida en muestras de limpieza.**

1. Encender el espectrofotómetro y limpiar la celda de cuarzo con agua destilada.
2. Colocar el blanco, en este caso NaOH 0.1N en la celda y encerrar a 385 nm.
3. Colocar cada una de las muestras en la celda de cuarzo previa filtración por un filtro de 22µm.
4. Analizar las muestras a 385 nm e imprimir los resultados identificándolos según el punto de muestreo analizado.

##### **B. Detección del detergente. Preparación del estándar**

1. Se debe preparar un patrón de detergente a una concentración de 10 ppm, para lo cual se debe pesar con exactitud 100 mg de detergente (Jabón Líquido Neofarmaco) en un balón de aforo de 100 MI

2. Agitar y aforar con agua purificada.
3. Tomar una alícuota de 1 mL, transferir a un balón de 10mL y aforar con agua purificada.
4. Tomar una alícuota de 1 mL transferir a un balón de 10 mL. Preparar por triplicado.
5. Analizar conductividad y pH.

#### *2.5.2.2. Análisis muestras validación de proceso de manufactura*

Los análisis de control de calidad realizados para las pruebas de producto semi elaborado, que comúnmente se realiza como control en proceso, fueron: % de humedad para muestras de granulación y secado e, índice de Carr para las muestras de la etapa de lubricación.

Conforme al protocolo de manufactura a las muestras obtenidas a tres tiempos de la etapa de compresión se realizaron análisis de control de calidad para tabletas, que comprende: desintegración, disolución, friabilidad, peso promedio, uniformidad de contenido y valoración de API. Así también a las muestras de la etapa de sellado se realizaron análisis de hermeticidad.

#### **A. Preparación del estándar de nifuroxazida**

1. Pesar en una balanza analítica  $100 \text{ mg} \pm 0.1 \text{ mg}$  de Nifuroxazida a partir del estándar de referencia e imprimir los pesos como registro de datos.
2. Transferir la cantidad pesada a un balón volumétrico de 25 ml
3. Agregar NaOH 0.1N hasta la mitad, mezclar 2 minutos hasta su completa disolución y aforrar con NaOH 0.1N.
4. Tomar una alícuota de 0.5 ml en un balón de aforo de 10 ml aforar con NaOH 0.1N.
5. Repetir el paso anterior en otro balón de aforo. Preparar por duplicado
6. Llevar la muestra a la celda de cuarzo y analizar en el espectrofotómetro a 385 nm e imprimir los resultados.

#### **B. Linealidad del estándar**

1. Ir a la concentración del espectrofotómetro
2. Llenar las celdas requeridas y seleccionar el porcentaje y la longitud de onda a la que se va a trabajar.
3. Colocar el nombre del estándar y del producto a analizar y presionar enter.
4. Ingresar el porcentaje y enserar con NaOH 0.1N.

Para la preparación de los estándares a diferentes porcentajes se deben tomar una alícuota, a partir del estándar preparado anteriormente, según la tabla 1-2. y llevar a un balón de aforo de 25 ml con NaOH 0.1N.

Tabla 1-2: Cantidad en  $\mu\text{l}$  del estándar para los porcentajes usados en la linealidad.

Porcentaje a trabajar	Cantidad en $\mu\text{l}$ del estándar
70.00 %	43.75 $\mu\text{l}$
85.00 %	53.13 $\mu\text{l}$
100.00 %	62.50 $\mu\text{l}$
115.00 %	71.88 $\mu\text{l}$
130.00 %	81.25 $\mu\text{l}$

Fuente: Metodología de análisis Diarex Tabletas, Laboratorio Farmacéutico NEOFÁRMACO.  
Realizado por: Garcés, Karla 2020

### C. Valoración de principio activo

1. Pesar 20 tabletas, hacer un bulk y mortear hasta polvo fino.
2. Mezclar y pesar el equivalente a 100 mg de Nifuroxazida (450 mg bulk).
3. Colocar la cantidad pesada en un balón de 25 ml, añadir NaOH 0.1N hasta la mitad mezclando por 2 minutos hasta su disolución y aforar con NaOH 0.1N.
4. Tomar una alícuota de 0.5 ml y llevar a 10 ml con NaOH 0.1N.
5. Repetir el proceso anterior en otro balón de aforo.
6. Llevar la muestra a la celda de cuarzo y analizar en el espectrofotómetro a 385 nm.
7. Imprimir los resultados.

### D. Uniformidad de contenido.

1. Tomar 10 tabletas correspondientes a 4 tabletas del inicio, 3 de la mitad y 3 del final de la compresión.
2. Colocar una tableta pesada previamente en un balón de 50 ml.
3. Disolver la tableta con NaOH 0.1N, y aforar.
4. Tomar una alícuota de 1 ml y llevar a un balón aforado de 10 ml con NaOH 0.1N.
5. Llevar la muestra a la celda de cuarzo y analizar en el espectrofotómetro a 385 nm.
6. Imprimir los resultados.

### E. Desintegración

1. Colocar agua a una temperatura de 37 °C en un vaso de precipitación de 1000 ml.
2. Colocar una tableta en cada una de las 6 ranuras del desintegrador.
3. Iniciar el cronometro conjuntamente con el desintegrador
4. Tomar le tiempo hasta la completa desintegración de todas las tabletas colocadas en el equipo.

#### **F. Friabilidad**

1. Pesar 20 tabletas en dos proporciones de 10 en conjunto.
2. Colocar cada porción de 10 tabletas, una en el lado derecho y otra en el lado izquierdo del friabilizador.
3. Iniciar el friabilizador.
4. Al terminar el proceso sacar cuidadosamente las tabletas y observar posibles agrietaciones producidas en el proceso.
5. Pesar cada porción y comparar con los datos iniciales, calculando el % pérdida de peso.

#### **G. Peso promedio**

1. Pesar 20 tabletas individualmente e imprimir sus pesos.
2. Calcular el pesor promedio de las 20 tabletas, desviación estándar y RSD.
3. Comparar el resultado con el rango de peso promedio de la tableta.

#### **H. Incremento de peso**

1. Pesar las 20 tabletas recubiertas e imprimir los pesos.
2. Calcular el peso promedio, desviación estándar y RSD.
3. Calcular el incremento de peso en base al resultado obtenido del peso promedio.

#### **I. Dureza**

1. Colocar el nombre del producto a analizar en el durómetro.
2. Colocar una tableta en forma vertical en la ranura del equipo para las tabletas.
3. Presionar start e imprimir los resultados obtenidos de 10 tabletas.

#### **J. Porcentaje de humedad**

1. Colocar de 0.9 a 1.1 g de muestra en el analizador de humedad.

2. Oprimir start y anotar el resultado en el pedido de análisis.

## K. Índice de Carr

1. En una probeta colocar 10 g. de muestra obtenida del proceso de lubricación.
2. Tomar la medida del volumen aparente.
3. Apelmazar el polvo.
4. Tomar la medida del volumen real.
5. Calcular el índice de Carr.

### 2.5.3. Análisis microbiológico

Conforme al análisis microbiológico, los microorganismos analizados son: aerobios mesófilos, mohos y levaduras, y patógenos. Este análisis se lleva a cabo mediante el cultivo y siembra de las muestras tomadas de los equipos, en medios de cultivo específicos, que proporcionan las condiciones nutricionales para su desarrollo.

Los criterios de aceptación para el análisis microbiológico se aprecian en la tabla 2-2. El POE-NCC-002-006 Procedimiento General de Microbiología del laboratorio farmacéutico Neofarmaco menciona que en el caso de que la muestra sembrada no presente crecimiento se deberá reportar como “<10 UFC/100 cm<sup>2</sup>”, mientras de que si hay crecimiento de alguna colonia después de la incubación se deberá reportar como tal el número de UFC/100 cm<sup>2</sup> que estén presentes en el medio de cultivo.

Tabla 2-2: Criterios de aceptación para el análisis microbiológico de superficies

Medio de cultivo	Microorganismo	Condiciones de incubación	Especificaciones
McConkey	Enterobacterias	37 °C ± 2 °C / 24 H	Ausente
Sabouraud	Mohos y levaduras	Temperatura ambiente / 7 días protegido de la luz	< 200 UFC/ 100 cm <sup>2</sup>
PCA	Aerobios totales	37 °C ± 2 °C / 24 H	< 200 UFC/ 100 cm <sup>2</sup>

Fuente: Procedimiento General de Microbiología. Laboratorio Farmacéutico NEOFÁRMACO.

Realizado por: Karla Garcés, 2020

Los límites permisibles para el crecimiento microbiano de la tabla 2-2, se han establecido tomando en cuenta el contenido microbiano que puede llegar a tener un producto no estéril según la USP (2015, p. 1284), además de la carga biológica que contribuye al producto terminado la materia prima, embalaje y medio ambiente (LeBlanc, 2000, pp. 196-202).

Entre los criterios de aceptación debe tomarse en cuenta la especificación de organismos que no pueden estar presentes como los microorganismos entéricos y una especificación de microorganismos no patógenos en un límite de UFC por área de muestreo que está establecido ya como  $< 200 \text{ UFC} / 100 \text{ cm}^2$  (Mowafak, 2005, p. 8).

#### *2.5.3.1. Preparación de medios de cultivo.*

La preparación de los medios de cultivo se realizó con base de las instrucciones establecidas en el POE-NCC-007 “Control de Calidad de Medios de Cultivo” del laboratorio Neofarmaco.

#### **A. Agua de Peptona**

- a) Pesar 27.29 g. de agua de peptona para 1070ml de agua destilada
- b) Disolver el agua de peptona.
- c) para las muestras de limpieza, colocar 10 ml de agua de peptona en cada tubo a usarse en el muestreo y llevar a esterilizar en la autoclave a 121°C durante 15 minutos a 15 PSI.
- d) Para las muestras de proceso de manufactura, llevar el contenedor con agua de peptona a esterilizarse a 121°C durante 15 minutos a 15 PSI.
- e) Al terminar el proceso de esterilización, dejar enfriar hasta llegar a temperatura ambiente y realizar las diluciones seriadas para las muestras de proceso de manufactura.
- f) Para las muestras de limpieza, dejar enfriar los tubos y taparlos con Parafilm.

#### **B. Agar PCA (Plate Count Agar)**

- a) Disolver 12.69 g. del medio en 540 ml de agua destilada para un total de 36 cajas tripetri.
- b) Esterilizar el medio en la autoclave durante 15 min a 15 PSI a 121 °C.
- c) Llevar el medio esterilizado a la cámara de flujo laminar y plaquear.
- d) Esperar la solidificación del medio, tapar las cajas y etiquetar.
- e) Agrupar las cajas correspondientes al mismo medio de cultivo y refrigerar hasta su uso.

#### **C. Agar Saboraud**

- a) Disolver 35.37 g. del medio en 540 ml de agua destilada par un total de 36 cajas tripetri.
- b) Esterilizar el medio en la autoclave durante 15 min a 15 PSI a 121 °C.

- c) Llevar el medio esterilizado a la cámara de flujo laminar y plaquear.
- d) Esperar la solidificación del medio, tapar las cajas y etiquetar.
- e) Agrupar las cajas correspondientes al mismo medio de cultivo y refrigerar hasta su uso.

#### **D. Agar MacConkey**

- a) Disolver 27 g. del medio en 540 ml de agua destilada para un total de 36 cajas tripetri.
- b) Esterilizar el medio en la autoclave durante 15 min a 15 PSI a 121 °C.
- c) Llevar el medio esterilizado a la cámara de flujo laminar y plaquear.
- d) Esperar la solidificación del medio, tapar las cajas y etiquetar.
- e) Agrupar las cajas correspondientes al mismo medio de cultivo y refrigerar hasta su uso.

#### *2.5.3.2. Siembra*

##### **A. Muestras de limpieza validación de limpieza**

1. Colocar el nuero de cajas tripetri a usarse en la siembra y cultivo en la cámara de flujo laminar.
2. Etiquetar las cajas con la fecha, día se siembra, nombre del agar y punto de muestreo.
3. Quitar el Parafilm de la bica del tubo de ensayo y retirar el hisopo de la solución, retirando previamente el exceso de la misma en las paredes del tubo.
4. Llevar el hisopo al medio de cultivo y sembrar según la figura 2-2.
5. La siembra se realizará en el orden: agar PCA, luego Agar McConkey, y por último Agar Saboraud.
6. Terminada la siembra, se debe llevar las cajas con Agar PCA y McConkey a la incubadora a 37 °C, las cajas con Agar Saboraud se llevan a las cajas de metal para su cultivo a temperatura ambiente.

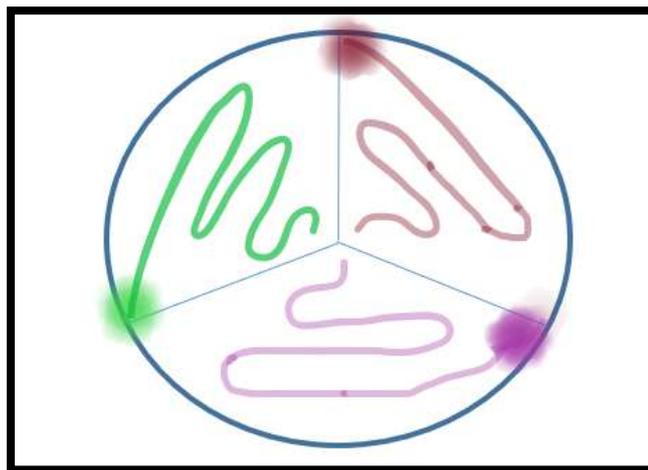


Figura 2-2: Técnica de siembra en cajas tripetri.

Realizado por: Garcés, Karla 2020

#### 2.5.4. Cálculos

##### 2.5.4.1. Cálculo del valor de aceptación (AV) de uniformidad de contenido

El cálculo para el valor de aceptación en el análisis de la uniformidad de contenido se realizó conforme la farmacopea de Estados Unidos de América en el capítulo 905 “Uniformidad de unidades de dosificación” aplicando la fórmula que se aprecia en la figura 3-2. (2015, pp. 728-729).

$$|M - \bar{X}| + ks$$

Figura 3-2: Fórmula para el cálculo del valor de aceptación.

USP 2015

Fuente: Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP), 2015

En donde:

$\bar{x}$ : valor promedio de los valores individuales expresados como el porcentaje de la cantidad declarada.

**k**: constante de aceptabilidad que se aplica en base al tamaño de la muestra (n) es así que, Si, n es igual a 10, el valor de k será 2.4. Si, n es igual a 30, el valor de k será 2.

**s**: desviación estándar de la muestra.

**T**: contenido deseado por unidad de dosificación en la fabricación, se expresa como porcentaje de la cantidad declarada. T usualmente es 100% a menos que se indique de otra manera.

**M:** valor de referencia que se aplica a dos casos diferentes, esto se puede apreciar en la tabla 3-2.

Tabla 3-2: Valor de referencia según el porcentaje ideal en una unidad de dosificación

<b>CASO 1</b>		
<b>Aplicar cuando <math>T \leq 101.5</math></b>	Si $98,5\% < X < 101,5\%$ , entonces	$M = X$ (AV= ks)
	Si $X < 98,5\%$ , entonces	$M = 98,5\%$ (AV= $98,5 - X + ks$ )
	Si $X > 101,5\%$ , entonces	$M = 101,5\%$ (AV= $X - 101,5 + ks$ )
<b>CASO 2</b>		
<b>Aplicar cuando <math>T &gt; 101.5</math></b>	Si $98,5 < X < T$ , entonces	$M = X$ (AV= ks)
	Si $X < 98,5\%$ , entonces	$M = 98,5\%$ (AV= $98,5 - X + ks$ )
	Si $X > T$ , entonces	$M = T\%$ (AV= $X - T + ks$ )

Fuente: uniformidad de unidades de dosificación, USP 2015.

Realizado por: Garcés, Karla 2020

#### 2.5.4.2. Cálculo de la superficie total de los equipos

1. Tomar las medidas de cada equipo.
2. Calcular el área total de cada equipo en base a su forma.
3. Sumar las superficies de cada equipo, obteniendo la superficie total de los equipos pertenecientes al tren de fabricación de Diarex Tabletas.

#### 2.5.4.3. Determinación de los límites para la validación de limpieza

En cuanto a los límites para la concentración de principio activo en los puntos de muestreo los límites establecidos fueron dos, el límite de 10 partes por millón (ppm) y el límite de miligramos (mg) máximos por hisopado, su cálculo se ha podido determinar mediante dos ecuaciones que se pueden apreciar en la figura 4-2 y la figura 5-2.

#### A. Límite de 10 ppm

$$[L. A.] = \frac{10(\text{mg/Kg}) \times TL(\text{kg}) \times 100(\text{cm}^2) \times 1000 \mu\text{g/mg}}{SE(\text{cm}^2) \times V(\text{mL})}$$

Figura 4-2: Límite de 10 ppm. Validated Cleaning Technologies for Pharmaceutical Manufacturing.

Fuente: Destin, LeBlanc 2000

Donde:

**L. A.:** Límite de Aceptación

**TL:** Tamaño de Lote en Kg

**100:** Superficie de muestreo del Hisopado en  $\text{cm}^2$

**SE:** Superficie del Equipo en contacto con el producto en  $\text{cm}^2$

**V:** Volumen del solvente empleado en el hisopado en mL.

1000  $\mu\text{g}/\text{mg}$  corresponde al factor de conversión de mg a  $\mu\text{g}$

**B. Límite de mg máximos por hisopado**

$$MC (\text{mg/swab}) = \frac{LTD}{D} \times \frac{Wb}{Wt} \times \frac{Ss}{Se} \times \frac{R}{V} \times (0.001)$$

Figura 5-2: Límite de mg máximos por hisopado. Cleaning Validation a practical approach

Fuente: Bismuth y Shosh, 2000

Donde:

**LTD:** Dosis Terapéutica más Baja del analito en cuestión en mg.

**Wb:** Tamaño del Lote del producto carry over en g.

**D:** Dosis Máxima Diaria del producto carry over (unidades).

**Wt:** Peso de la Unidad de Dosis del producto carry over en g.

**Ss:** Superficie del hisopado en  $\text{cm}^2$

**Se:** Superficie en contacto del Activo con la Superficie del Equipo en  $\text{cm}^2$

**R:** Factor de recuperación

**Factor de seguridad** para solidos no estériles siendo 0.001 (Syed y Erfan, 2010: p.27)

**V:** volumen del solvente empleado, en mL.

#### *2.5.4.4. Índice de Capacidad*

Para considerar al proceso de manufactura de Diarex tabletas en estado validado, es necesario realizar el análisis de capacidad del proceso con el fin de determinar la variabilidad del mismo. El análisis de capacidad de proceso fue aplicado a cada uno de los tres lotes analizados, tomándose los datos obtenidos de la valoración de API que se aprecian en la tabla 3-3, el cálculo estadístico se realizó mediante el programa estadístico STATGRAPHICS.

## CAPÍTULO III

### 3. MARCO DE RESULTADOS, DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

#### 3.1. Resultados validación de proceso de manufactura, Diarex Tabletas

##### 3.1.1. *Parámetros críticos de calidad*

En la tabla 1-3 se pueden observar los datos tras la medición de los parámetros críticos de calidad que están diferenciados por cada una de las etapas pertenecientes al proceso de manufactura de Diarex tabletas.

Tabla 1-3: Datos primarios, Proceso de manufactura de Diarex Tabletas.

Etapas del proceso	Parámetro evaluado	Valor establecido	LOTE 1			LOTE 2			LOTE 3			Estado
MEZCLA SECA	Velocidad (RPM)	60.00	60.00			60.00			60.00			Cumple
	Tiempo (minutos)	15 .00	15 .00			15 .00			15 .00			Cumple
PREPARACIÓN DEL AGLUTINANTE	Tiempo (minutos)	25.00	25.00			25.00			25.00			Informativo
	Velocidad (RPM)	3300.00-3600.00	3300.00			3300.00			3300.00			Cumple
GRANULACIÓN	Tiempo (minutos)	5.00	5.00			5.00			5.00			Cumple
	Velocidad (RPM)	170.00 – 275.00	88.00	204.00	257.00	88.00	172.00	248.00	93.00	195.00	242.00	Cumple
	Temperatura (°C)	----	27.10	28.70	31.10	28.80	29.10	30.50	27.30	28.70	21.40	Informativo
	Amperaje Impeller motor	----	3.75	5.4	8.16	3.69	3.93	5.19	3.95	4.48	3.18	Informativo
	Amperaje Motor choper	----	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	Informativo
SECADO	Tiempo (minutos)	100.00 – 130.00	105.00			105.00			105.00			Cumple
	Temperatura (°C)	65.00 – 85.00	65.00	65.00	69.00	62.00	69.00	71.00	81.00	80.00	72.00	Cumple
TAMIZADO	N° de tamiz	N° 20	20.00			20.00			20.00			Cumple
LUBRICACIÓN	Tiempo (minutos)	20.00	23.00			23.00			23.00			* Cumple
	Velocidad (RPM)	60.00	60.00			60.00			60.00			Cumple
COMPRESIÓN	Tiempo (minutos)	----	190.00			120.00			190.00			Informativo
	Velocidad del alimentador	----	7.00	6.50	7.00	8.00	8.00	8.00	7.00	7.00	7.00	Informativo
	RPM 1° motor	----	67.00	68.00	71.00	77.25	77.00	81.60	77.15	77.25	77.29	Informativo
	RPM 2° motor	----	30.19	30.00	30.00	30.27	30.21	30.35	30.29	30.32	30.25	Informativo
	Fuera de compresión (toneladas)	5.00 – 6.00	6.00	5.00	6.00	6.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	Cumple
	Amperaje	----	2,19	2,22	2,25	2,35	2,31	2,26	5,50	5,50	5,50	Informativo
	Tabletas por minuto	----	600.00	620.00	600.00	580.00	580.00	580.00	540.00	540.00	540.00	Informativo
	Temperatura tabletas (°C)	----	29.10	33.40	32.70	34.20	36.10	37.40	34.20	36.00	37.10	Informativo
	Temperatura rodillo (°C)	----	19.10	25.40	23.50	20.10	24.50	22.90	20.60	24.50	26.20	Informativo
	Temperatura punzón (°C)	----	20.30	22.80	23.70	20.20	20.50	26.50	20.10	24.20	26.00	Informativo
RECUBRIMIENTO	Temperatura que arroja el equipo (°C)	----	163.00	83.00	82.20	125.00	84.00	84.00	86.00	83.00	82.00	Informativo
	Temperatura de las tabletas (°C)	35.00 – 40.00	39.80	40.90	39.90	40.20	39.10	38.90	39.50	40.40	38.50	Cumple
	Velocidad Hz	15.00 – 30.00	22.80	23.20	23.19	18.47	21.38	22.98	20.14	22.75	24.06	Cumple
	Presión (psi)	38.00 – 40.00	35.00	40.00	40.00	40.00	40.00	40.00	30.00	40.00	40.00	Cumple

	Flujo de alimentación	6.00 – 7.00 ml/min	6.00			6.00			6.00			Cumple	
<b>SELLADO</b>	Temperatura superior (°C)	Placa	----	151.00	155.00	156.00	156.00	156.00	156.00	156.00	155.00	155.00	Informativo
	Temperatura inferior (°C)	Placa	----	150.00	155.00	155.00	155.00	155.00	155.00	155.00	155.00	155.00	Informativo
	Temperatura de sellado (°C)		----	159.60	159.80	160.10	161.20	162.10	161.00	160.20	161.10	161.10	Informativo
	Velocidad Hz		----	17.24	17.24	17.24	17.23	17.23	17.23	17.23	17.23	17.23	Informativo

Fuente: Informes de validación de proceso de manufactura, Diarex Tabletas. Laboratorio Farmacéutico NEOFÁRMACO.

Realizado por: Karla Garcés, 2020

\* El parámetro Mezcla en la etapa de lubricación cumple debido a que en la metodología del proceso de manufactura el tiempo estimado de la mezcla es de 20 minutos, sin embargo, después de los 20 minutos de mezcla, en el proceso se ve la necesidad de la adición de un excipiente pertenecientes a los lubricadores, lo cual requiere de 3 minutos adicionales de la mezcla, esto se evidencia en las bitácoras de la empresa.

Los parámetros medidos indican que el proceso cumple con los límites establecidos para el medicamento a excepción del tiempo de mezclado en la etapa de lubricación que sobrepasa el límite de tiempo establecido para la misma puesto que tras los 20 minutos de mezcla, es necesaria la adición de un excipiente perteneciente a la formulación de Diarex tabletas, lo cual requiere de 3 minutos adicionales de mezcla.

El tiempo de mezclado de un polvo muchas veces no es considerado, pero el aumento en el tiempo de mezclado puede ayudar en la segregación de los polvos cuando ciertas características hacen que la mezcla se separe o puede incluso provocar la misma segregación por lo que, el tiempo de mezclado debe ser el adecuado (Lozano, et al., 2012: p. 50).

En cuanto a los valores que no tienen límites establecidos, la empresa ha decidido conservarlos como datos informativos del proceso, que no influyen en la calidad del producto final enviado a comercialización.

### 3.1.2. Atributos críticos de calidad

El análisis de los atributos críticos de calidad, implicó una serie de pruebas aplicadas a las muestras del producto semi elaborado y producto final establecidas por el laboratorio farmacéutico NEOFÁRMACO, y que constan en el protocolo de manufactura de Diarex tabletas. La cantidad de muestra tomada para cada etapa se puede ver en la tabla 2-3.

Tabla 2-3: Muestras de producto en proceso, Diarex Tabletetas.

ETAPA	CANTIDAD	INICIO	MITAD	FINAL
<b>Mezcla inicial</b>	10.00 g.			X
<b>Granulación</b>	20.00 g.			X
<b>Secado</b>	20.00 g.	X	X	X
<b>Lubricación</b>	10.00 g.			X
<b>Compresión</b>	50.00 tabletas	X	X	X
<b>Recubrimiento</b>	20.00 tabletas			X
<b>Sellado</b>	2.00 Blister	X	X	X

Fuente: POE toma de muestras de producto en proceso, Laboratorio Farmacéutico NEOFÁRMACO.

Realizado por: Karla Garcés, 2020

Los atributos críticos de calidad influyen en la disposición final del API en el organismo y por ende en la función a la que están destinados, es así que al controlar dichos parámetros se garantiza la calidad del producto final. Como se puede apreciar en la tabla 2-3, los resultados en cada parámetro difieren de lote a lote, aunque se mantienen entre los límites establecidos.

En el caso del porcentaje de secado, la especificación dice que el polvo fino no debe tener una humedad mayor al 5%, es así que en el caso de los tres lotes la especificación se ve cumplida, sin embargo existe la variación un poco drástica de los dos primeros lotes con el último, esto puede deberse a la temperatura usada en el secado, que como se puede ver en la tabla 1-3, la temperatura aplicada en el último lote fue mayor a la temperatura aplicada en los dos lotes anteriores.

En la tabla 3-3, se observa que en el primer lote la fuerza de compresión como el tiempo de desintegración y el peso promedio es mayor en relación a los dos lotes posteriores, esto porque como se puede apreciar en la tabla 1-3, la fuerza de compresión usada en el primer lote fue mayor a la de los dos lotes siguientes que afectó directamente en los parámetros antes mencionados.

Los parámetros dureza, peso promedio y desintegración están relacionados, esto debido a que la dureza depende de la cantidad de polvo que el alimentador ingresa en la matriz de compresión y de la presión que es aplicada por el punzón superior en la matriz para la formación de la tableta. Así mismo la dureza de la tableta condiciona el tiempo de disgregación, puesto que una tableta más dura requiere más tiempo para disgregarse (Lozano, et al., 2012: pp. 317-319).

La variación en la concentración de API se relaciona al peso promedio de las tabletas, al momento de la compresión, la homogeneidad del polvo es importante puesto que garantiza la cantidad necesitada del o los principios activos (Lozano, et al., 2012: pp. 317). Como se aprecia en la tabla 2-3, el peso promedio en el primer lote es mayor, por ende, también es mayor la concentración de principio activo en la muestra.

Tabla 3-3: Resultados análisis de atributos críticos de calidad, Diarex Tabletas.

Etapa Del Proceso	Parámetro	Rango	Etapa	Lote 1	Lote 2	Lote 3
<b>MEZCLA</b>	<b>Análisis organoléptico</b>	Polvo homogéneo color amarillo	N/A	CONFORME	CONFORME	CONFORME
<b>GRANULACIÓN</b>	<b>Análisis organoléptico</b>	Polvo homogéneo, granular color amarillo	N/A	CONFORME	CONFORME	CONFORME
	<b>% Humedad</b>	N/A	N/A	26,77	26,34	26,98
<b>SECADO</b>	<b>Análisis organoléptico</b>	Polvo homogéneo, granular color amarillo	N/A	CONFORME	CONFORME	CONFORME
	<b>% Humedad</b>	< 5.00%	FINAL	1,51	1,31	0,35
<b>TAMIZADO</b>	<b>Análisis organoléptico</b>	Polvo homogéneo, granular color amarillo	N/A	CONFORME	CONFORME	CONFORME
<b>LUBRICACIÓN</b>	<b>Análisis organoléptico</b>	Polvo homogéneo, granular color amarillo	N/A	CONFORME	CONFORME	CONFORME
	<b>Índice de Carr</b>	Excelente	N/A	CONFORME	CONFORME	CONFORME
<b>COMPRESIÓN</b>	<b>Apariencia</b>	Uniformidad de color/ ausencia de estrías/ amarillo/ inodoro/ insaboro o típico del principio activo	INICIO	CONFORME	CONFORME	CONFORME
			MEDIO			
			FINAL			
	<b>Dureza</b>	>14.00 Kgf	INICIO	16.80	15.60	15.10
			MEDIO	17.60	15.60	14.80
			FINAL	17.80	15.60	16.10
	<b>Friabilidad</b>	<0.80 %	INICIO	-0.13	-0.22	-0.09
			MEDIO	-0.19	-0.05	-0.06
			FINAL	-0.13	-0.21	-0.22
	<b>Peso promedio</b>	900.00 mg ± 5.00 %	INICIO	916,01 ± 0.60%	900.67 ± 0.39%	905.01 ± 1.14%
			MEDIO	911.54 ± 0.86%	908.50 ± 0.45%	907.13 ± 0.89%
			FINAL	913.22 ± 0.64%	910.61 ± 0.63%	904.86 ± 1.36%
	<b>Desintegración</b>	< 30 minutos a 37.00 °C ± 2.00 °C	INICIO	1' 00''	1' 30''	1' 12''
			MEDIO	2' 00''	0' 46''	1' 00''
			FINAL	3' 30''	2' 30''	1' 00''
<b>Valoración API: Nifuroxazida</b>	90.00 – 110.00 %		99,79 ± 0.65%	96,06 ± 0.63%	95,92 ± 3.01%	

	<b>Uniformidad de contenido Nifuroxazida</b>	AV < 15.00		3,13	0,31	3,67	
	<b>Valoración API: Atapulgita</b>	90.00 – 110.00%		99.20 ± 0.07 %	99,07 ± 0,38 %	99,65 ± 0,61 %	
	<b>Uniformidad de contenido Atapulgita</b>	AV < 15.00		0.16	0,90	1,46	
<b>RECUBIMIENTO</b>	<b>Análisis organoléptico</b>	Tableta oblonga homogénea, color amarillo libre de partículas extrañas y polvo suelto	INICIO	CONFORME	CONFORME	CONFORME	
			MEDIO				
	FINAL						
	<b>Incremento de Peso</b>	3.00 – 5.00 % Informativo		1.89 %	2.91 %	2.75 %	
<b>SELLADO</b>	<b>Análisis organoléptico</b>	Tableta oblonga homogénea, color amarillo libre de partículas extrañas y polvo suelto en blister de PVC transparente y aluminio	INICIO	CONFORME	CONFORME	CONFORME	
							MEDIO
							FINAL
	<b>Hermeticidad</b>	100.00 %	N/A	CONFORME	CONFORME	CONFORME	

Fuente: Informes de validación de proceso de manufactura, Diarex Tabletas. Laboratorio Farmacéutico NEOFÁRMACO.

Realizado por: Karla Garcés, 2020

### 3.1.3. Índice de capacidad

Los datos que se observan en la tabla 4-3 se usaron para realizar el índice de capacidad siendo los valores referentes al análisis de nifuroxazida.

Tabla 4-3: Resultados valoración de Nifuroxazida.

N. de muestra	Lote 1	Lote 2	Lote 3
1	0,351	0,385	0,372
1	0,348	0,386	0,372
1	0,349	0,386	0,372
2	0,353	0,386	0,356
2	0,354	0,386	0,356
2	0,354	0,386	0,356
3	0,352	0,382	0,377
3	0,352	0,382	0,377
3	0,353	0,382	0,378

Fuente: Informes de validación de proceso de manufactura, Diarex Tabletas.

Laboratorio Farmacéutico NEOFÁRMACO.

Realizado por: Karla Garcés, 2020

Al observar las figuras 1-3, 2-3, 3-3, se determina que de acuerdo al valor de Cpk, el proceso no es centralizado en todos los lotes, lo cual puede deberse a algún cambio durante el proceso, sin embargo, al presentarse un valor de Cpk mayor a 1, indica que el proceso sí es CAPAZ y se mantiene dentro de los límites aunque a veces presenta sesgos, por lo que es un proceso CAPAZ pero fuera de control indicando que necesita ajustes en el mismo.

Según Verdoy et al., al determinar que el Cpk es mayor a 1 y Cp es mayor a 1.33, se considera al proceso CAPAZ, además gracias al valor de Cp también se deduce que el proceso es CAPAZ de producir el 99.99% del producto bajo las especificaciones de calidad requeridas (2006: pp. 179-181) lo cual se presenta en todos los lotes analizados.

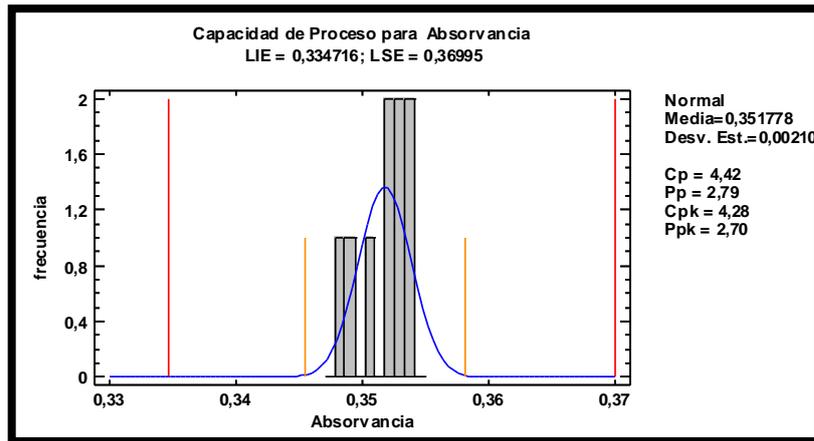


Figura 1-3: Índice de Capacidad del proceso, Primer Lote. NEOFÁRMACO

Realizado por: Karla Gabriela Garcés Pazmiño, 2020

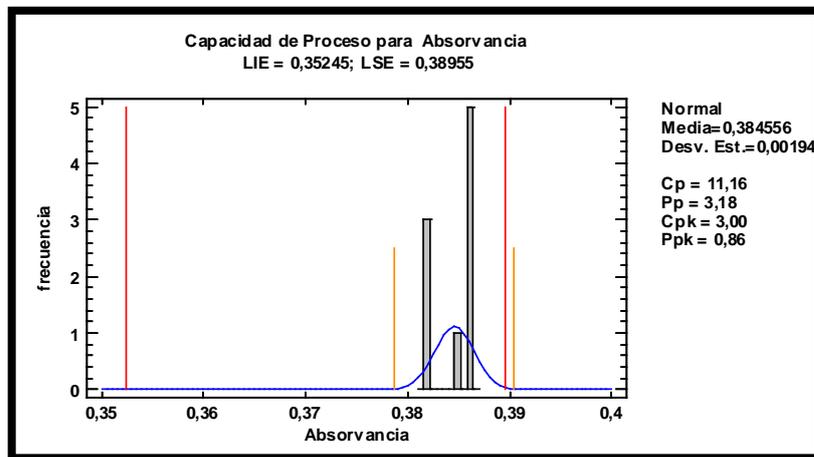


Figura 2-3: Índice de Capacidad del proceso, Segundo Lote. NEOFÁRMACO

Realizado por: Karla Gabriela Garcés Pazmiño, 2020

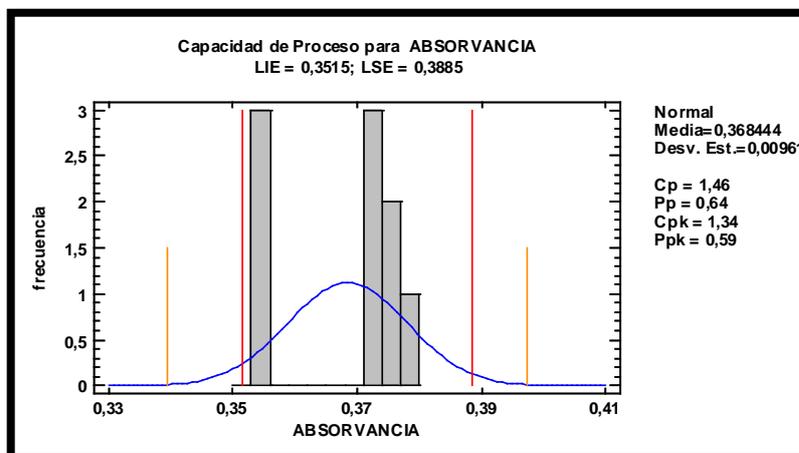


Figura 3-3: Índice de Capacidad del proceso, Tercer Lote. NEOFÁRMACO

Realizado por: Karla Gabriela Garcés Pazmiño, 2020

Al aplicar la comparación  $C_p / P_p$  y  $C_{pk} / P_{pk}$  para cada lote, se aprecia que en los tres lotes el proceso no está bajo control estadístico, en los lotes uno y dos, al ser  $P_{pk}$  y  $P_p$  mayores a 1 indican que a largo plazo los productos se mantendrán en las especificaciones, a diferencia del tercer lote en donde los valores de  $P_{pk}$  y  $P_p$  son menores a 1 indicando que el proceso entregará productos fuera de especificación.

Según Müller (2017), cuando se comparan los valores de  $C_p / P_p$  y  $C_{pk} / P_{pk}$ , siendo estos próximos demuestra que el proceso trabaja de manera consistente durante el tiempo, al presentarse lo contrario se deduce que el proceso actúa de forma inesperada.

### **3.2. Resultados validación de limpieza del tren de fabricación, Diarex Tabletas**

#### **3.2.1. Concentración del analito en mg y ppm**

Para la validación de limpieza de los equipos usados en el tren de fabricación de Diarex tabletas, se tomó en cuenta a la nifuroxazida puesto que éste es el API que presenta un mayor problema a la hora de su remisión debido a la insolubilidad en varios solventes considerando que es un antibiótico, al ser parte de una contaminación cruzada éste puede representar problemas de salud en los pacientes.

Con el fin de considerar un método de limpieza validado se pueden considerar varios criterios, entre los más usuales están el criterio visual, límite de mg máximos de API por hisopado, y el límite de 10 ppm. La OMS menciona que las muestras tomadas de los equipos deben cumplir con el criterio más exigente de los antes mencionados (OMS, 2019, p. 147), para el caso de la presente validación el criterio más exigente es el de los 10 ppm.

Aunque la OMS pide el cumplimiento del criterio más exigente, se comparó las concentraciones obtenidas con los dos límites establecidos, verificando que todos los puntos cumplan con los tres criterios correspondientes. El criterio visual fue aplicado previo al muestreo como un primer filtro de la validación y un paso necesario para la toma de muestras.

En la tabla 5-3, se observan las concentración de nifuroxazida correspondientes a 96 puntos de muestreo así también, se observan los valores para cada criterio y el método de limpieza usado en los equipos puesto que, al momento de aplicar el muestreo se identificó que el uso de NaOH 0.1N como paso inicial de la limpieza, no era aplicado en la tableteadora por lo que los residuos de API permanecían en altas concentraciones lo que se verifica en la concentración final de la primera limpieza que sobrepasa el límite más exigente.

Los valores correspondientes al método nuevo de limpieza se determinaron después de que se aplicara el NaOH 0.1N en todos los equipos seguido del lavado de los mismos con detergente y su posterior sanitización.

Tabla 5-3. Resultados de la concentración de API en puntos de muestreo.

Parámetro	Límite	Método Antiguo	Método Nuevo	
		Limpieza 1	Limpieza 2	Limpieza 3
CONCENTRACIÓN TOTAL EN mg.	0,697	0.561	0.286	0.168
CONCENTRACIÓN TOTAL EN PPM.	77,439	112.155	47.408	28.815

Fuente: Informes de validación de limpieza, Diarex Tabletas. Laboratorio Farmacéutico NEOFÁRMACO.

Realizado por: Karla Garcés, 2020

A pesar de que la concentración final de la limpieza del método nuevo cumple con los criterios establecidos, no se puede dar por seguro que la limpieza es eficaz puesto que se necesitan analizar la limpieza de los equipos tras la producción de más lotes con el método nuevo de limpieza que debió ser aplicado desde el inicio.

### 3.2.2. *Análisis de detergente*

En la tabla 6-3, se puede percibir las concentraciones del detergente establecidos en parámetros de conductividad y pH del agua del último enjuague, así en los tres lotes, la concentración del detergente se ha mantenido dentro de los límites establecidos para ellos.

Según Moreano (2016, p. 164), la conductividad eléctrica se debe a la “migración de especies cargadas a través de las soluciones”. El aumento de la concentración de iones disueltos en una solución es proporcional a la conductividad, es por ello que la conductividad en el agua pertenecerá a los residuos de sustancias ionizables, en este caso los detergentes (Nishihara, 2014).

Aun cuando en la limpieza “1” no se aplicó NaOH previo al uso del detergente, no ha interferido en la concentración del mismo, esto debido posiblemente a que la Nifuroxazida es insoluble en agua, y no es fácil removido por los detergentes.

Tabla 6-3: Análisis de detergente, valores de conductividad y pH.

Parámetro	Límite	Limpieza 1	Limpieza 2	Limpieza 3
Conductividad ( $\mu\text{S/cm}$ )	0.300 $\mu\text{S/cm}$ – 15.000 $\mu\text{S/cm}$	14,500	14,466	14,432
pH	5.00 - 7,30	7,154	7,164	7,134

Fuente: Informes de validación de limpieza, Diarex Tabletas. Laboratorio Farmacéutico NEOFÁRMACO.

Realizado por: Karla Garcés, 2020

### 3.2.2.1. Índice de capacidad datos de conductividad

Con el fin de asegurar que la concentración del detergente se mantenga dentro de los niveles a corto y largo plazo, se realizó un índice de capacidad tomándose en cuenta los parámetros analizados.

En la figura 4-3, se observa que el valor correspondiente a  $C_p$  es 47 y el valor de  $C_{pk}$  es 3.33 lo que indica que el proceso de limpieza para la remisión del detergente es CAPAZ, aunque no está centralizado puesto que presenta sesgo a la derecha, esto puede deberse al amplio límite que presenta el parámetro conductividad.

Así mismo al realizar la comparación de  $C_p / P_p$  y  $C_{pk} / P_{pk}$  se determina que el proceso no está bajo control a pesar de que el proceso sí cumple con las especificaciones requeridas, debe vigilarse que éste se mantenga durante el tiempo.

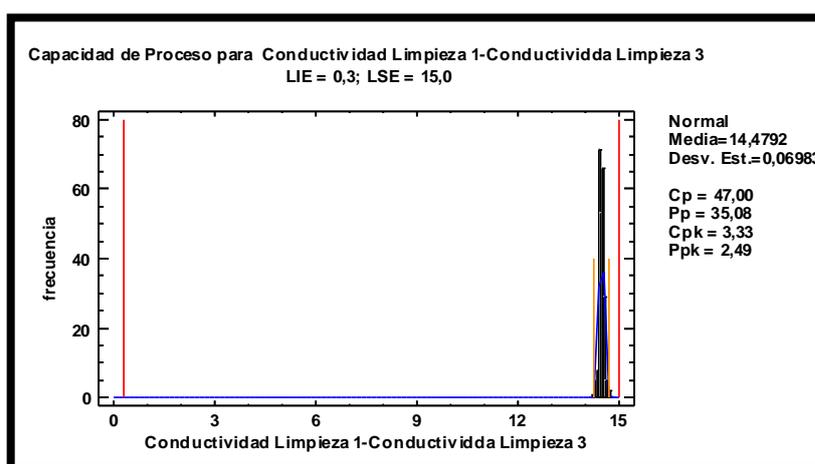


Figura 4-3: Índice de Capacidad del proceso, datos agrupados de Conductividad. NEOFÁRMACO.

Realizado por: Karla Gabriela Garcés Pazmiño, 2020

### 3.2.2.2. Índice de capacidad datos de pH

De la misma manera en la que se analiza la conductividad del agua del último enjuague también se realizó un índice de capacidad tomando en cuenta el pH de las muestras así se obtuvieron los resultados que se aprecian en la figura 5-3.

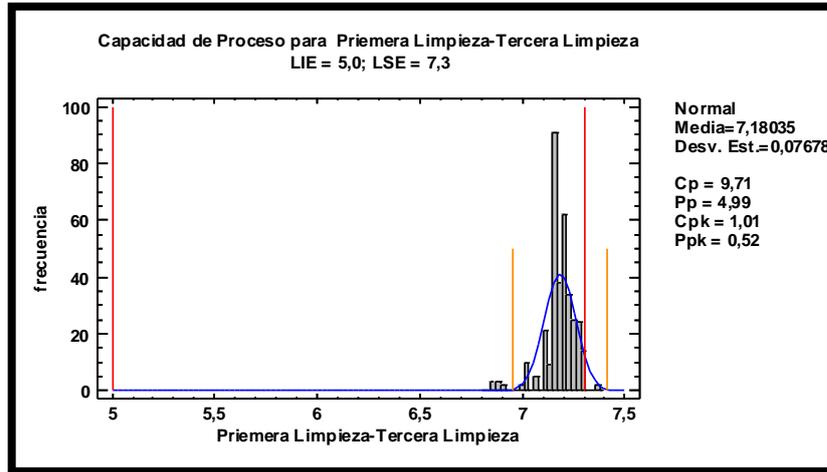


Figura 5-3: Índice de Capacidad del proceso, datos agrupados del pH.  
NEOFÁRMACO

Realizado por: Karla Gabriela Garcés Pazmiño, 2020

Al igual que en la conductividad se puede observar que en cuanto al pH, el proceso no está centralizado, a pesar de que es un proceso determinado como CAPAZ, este no se mantiene bajo control por lo que, a largo plazo, según se ve el valor de Ppk igual a 0.52, habrá resultados fuera de especificación tomando en cuenta el límite superior puesto que el proceso se sesga a la derecha.

### 3.2.3. Análisis microbiológico de los puntos de muestreo.

El informe 53 de la OMS (2019, p.138) menciona que como parte de la contaminación cruzada se encuentran los microorganismos y los productos parte de su metabolismo representando un riesgo potencial para salud del paciente y la calidad del producto, es por ello que su presencia posterior a la limpieza y sanitización implica la ineficacia de la misma.

Al hablar de los microorganismos en las superficies de los equipos hay que tomar en cuenta que los procesos de producción pueden facilitar condiciones de humedad, temperatura, entre otras que ayudan en el crecimiento microbiano. El método de limpieza y sanitización de los equipos

deben garantizar los límites de microorganismos al mínimo posible en cuanto a los que no representan un peligro potencial, mientras que los patógenos deben estar ausentes.

La USP (2015, p. 1311), dice que el muestreo de superficies forma parte del “programa de control microbiano en ambientes controlados”, sin embargo, no ha sido estandarizado de una manera tan amplia en la industria farmacéutica lo que ha sido un obstáculo al establecer sus límites, menciona también que los resultados del muestreo mediante hisopado se reportan en unidades formadoras de colonias (UFC) por el área de muestreo, que en este caso son 100 cm<sup>2</sup>.

En la tabla 7-3, se aprecian los resultados del análisis microbiológico de 107 puntos de muestreo agrupados y diferenciados por equipos. Las muestras se recogieron por 7 días seguidos incluyéndose el primer día de limpieza de los equipos que se usaron en la producción en campaña de 3 lotes, en total, se evaluaron los resultados de 3 producciones en campaña. Los resultados indican que no hubo crecimiento microbiano durante los 7 días seguidos a partir de la limpieza de los equipos.

Tras no existir el crecimiento de microorganismos ni la presencia de los productos de su metabolismo, esto demuestra que los puntos de muestreo en los equipos analizados cumplen con los requerimientos microbiológicos establecidos y por ende el método de limpieza y sanitización es eficaz en cuanto a la remoción de microorganismos patógenos y no patógenos.

Según menciona LeBlanc (2000, p. 148), no se puede esperar que un equipo este totalmente exento del crecimiento microbiano a menos de practicar un proceso de sanitización o esterilización posterior a la limpieza, es por ello que se establecen límites para su crecimiento, y se toma en cuenta también las condiciones de almacenamiento de los equipos tras su limpieza.

Tabla 7-3: Resultados Análisis Microbiológico. Validación de Limpieza

ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO																						
N. / PUNTO DE MUESTREO	CRITERIO	LIMPIEZA 1							LIMPIEZA 2							LIMPIEZA 3						
		D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
Marmita de Acero Inoxidable de 200 L	Aerobios mesófilos	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC
	Mohos y levaduras	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC
	Patógenos	Ausente							Ausente							Ausente						
Recipientes de acero Inoxidable	Aerobios mesófilos	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC
	Mohos y levaduras	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC
	Patógenos	Ausente							Ausente							Ausente						
Agitador Lightnin N°2	Aerobios mesófilos	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC
	Mohos y levaduras	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC
	Patógenos	Ausente							Ausente							Ausente						
Bombo de Recubrimiento	Aerobios mesófilos	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC
	Mohos y levaduras	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC	< 10 UFC
	Patógenos	Ausente							Ausente							Ausente						





Fuente: Informes de validación de limpieza, Diarex Tabletas. Laboratorio Farmacéutico NEOFÁRMACO.

Realizado por: Karla Garcés, 2020

## CONCLUSIONES

- El análisis de las muestras y datos presentaron resultados aceptables en concordancia con los límites establecidos para cada uno de los parámetros analizados, indicando que durante el proceso y el producto final del mismo se cumple con las especificaciones de calidad que se requieren.
- Se pudo establecer que el proceso de manufactura no es un proceso centralizado y presenta una variabilidad considerable de lote a lote indicando que tampoco es un proceso controlado, a pesar de ello el proceso es CAPAZ de producir el 99.99 % de productos bajo especificación a corto plazo, un análisis a largo plazo determinó que habrá productos fuera de especificación.
- Se determinó que el método de limpieza en el que se aplica el NaOH 0.1 N es eficaz en la reducción de trazas de nifuroxazida a niveles de concentración aceptables. Mediante el análisis de conductimetría y pHmetría aplicados a las muestras tomadas del agua de último enjuague se determinó que el método de limpieza es CAPAZ de eliminar el 99.99% del detergente presente en los equipos. No hubo crecimiento microbiano en los medios de cultivo, lo que indica que el método de sanitización es eficaz puesto que inhibe el crecimiento microbiano en la superficie de los equipos.

## RECOMENDACIONES

- Se requiere recoger los datos de más lotes tanto para proceso de manufactura como para la validación de limpieza con el fin de realizar estimaciones más precisas de los resultados.
- Analizar el rango límite de concentración de detergente en los parámetros conductimetría y pHmetría con el fin de mejorarlos.
- Ajustar los límites de cumplimiento establecidos para los parámetros y atributos críticos de calidad en la producción de sólidos orales con nifuroxazida.
- Supervisar el cumplimiento de los parámetros críticos de calidad durante el proceso de manufactura de sólidos orales con nifuroxazida.
- Supervisar que la ejecución del método de limpieza se lleve a cabo según lo establecido por los documentos oficiales.
- Tomar muestras de los equipos, que hayan presentado mayor problema, posterior a su limpieza y sanitización y analizarlos con el fin de verificar la continuidad en la reducción de los contaminantes.

## BIBLIOGRAFÍA

- **AEMPS.** *Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario. Anexo 15: cualificación y validación*
- *Agua Peptonada. 1ª ed* Argentina: Britania. 2015.
- **ALERTA DIGEMID N° 30-2013.** *Inmovilización y retiro de jarabe para la tos con ingrediente farmacéutico activo dextrometorfano contaminado.* Lima-Perú: DIGEMID, 2013.
- *Arcsa Notifica las cancelaciones voluntarias de 12 registros sanitarios de Pfizer.* Ecuador: ARCSA.
- *Arcsa notifica las cancelaciones voluntarias de siete medicamentos de Schering Plough.* Ecuador: ARCSA.
- *Arcsa notifica las cancelaciones voluntarias de 15 medicamentos de Grünental Ecuatoriana S.A].* Ecuador: ARCSA.
- *Atapulgita Activada. 38 ed.* Estados Unidos: *Farmacopea de los Estados Unidos de América, 2015, p. 2510*
- **BAILLY, Christian.** “Toward a repositioning of the antibacterial drug nifuroxazide for cancer treatment”. *Drug Discovery Today* [en línea], 2019, (Francia) 24 (9), p. 1. [consulta: 24 de marzo de 2020]. ISSN 1359-6446. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359644619301485>
- **BELLO, Andrés.** *Vademécum Farmacológico – terapéutico* [en línea]. Santiago de Chile-Chile: Andrés Bello, 1991. [Consulta: 24 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://books.google.com.ec/books?id=zx31XEGsl9gC&pg=PA588&dq=nifuroxazida&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwiBqJj2sLToAhVEneAKHdKcB3YQ6AEIMDAB#v=onepage&q=nifuroxazida&f=false>
- **BISMUTH, Gil; & SHOSH, Numann.** *Cleaning Validation. A Practical Approach.* New York-Estados Unidos: CRC Press, 2000, pp. 3-4.
- **BOUHNİK, Yoram.** “Infecciones intestinales víricas y bacterianas”. *EMC – Tratado de medicina* [en línea], 2004, (Francia), 8 (1), p. 1. [Consulta: 24 de marzo de 2020]. ISSN

1636-5410.

Disponible

en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1636541004702846>

- **CODEX CAC/GL 50-2004. DIRECTRICES GENERALES SOBRE MUESTREO**
- **COUTO, Luis.** *Auditoría del sistema APPCC. Cómo verificar los sistemas de gestión de inocuidad alimentaria HACCP* [en línea]. Madrid-España: Diaz de Santos, 2008. [Consulta: 26 de marzo de 2020]. Disponible en: [https://books.google.com.ec/books?id=3CbhMJdWfpoC&pg=PA124&dq=parametros+cr%C3%ADticos+de+UN+PROCESO&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwimzJGsibnoAhUwTd8KHUkkC\\_oQ6AEINjAC#v=onepage&q=parametros%20cr%C3%ADticos%20de%20UN%20PROCESO&f=false](https://books.google.com.ec/books?id=3CbhMJdWfpoC&pg=PA124&dq=parametros+cr%C3%ADticos+de+UN+PROCESO&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwimzJGsibnoAhUwTd8KHUkkC_oQ6AEINjAC#v=onepage&q=parametros%20cr%C3%ADticos%20de%20UN%20PROCESO&f=false)
- **DESIREE, Gabriela.** Conoce las etapas de validación de procesos [blog]. [Consulta: 24 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.qbd.lat/blog/conoce-las-etapas-de-validacion-de-procesos/>
- **DIOMEDI, Alexis; et al.** “Antisépticos y desinfectantes: apuntando al uso irracional. Recomendaciones del comité consultivo de infecciones asociadas a la atención de salud, Sociedad Chilena de Infectología”. *Revista Chilena de Infectología* [en línea], 2017, (Chile), 34 (2), [Consulta: 02 de abril de 2020]. ISSN 0716-1018. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v34n2/art10.pdf>
- **ECHEVERRI, Lena; et al.** “Cinética de desinfección para cinco desinfectantes utilizados en industria farmacéutica”. *Revista cubana de farmacia* [en línea], 2007, (Cuba), 41 (2), [Consulta: 01 de abril de 2020]. ISSN 1561-2988. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75152007000200006](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152007000200006)
- *El glutaraldehído: Los peligros ocupacionales en los hospitales. Estados Unidos: CDC, 2001.*
- **EMA.** *ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development*
- *Especificaciones de Producto Arcilla Atapulgita. España: Absoal, 2016.*
- **FDA.** *GUIDE TO INSPECTIONS VALIDATION OF CLEANING PROCESSES* [en línea]. Estados unidos: FDA, 1998. [2 de mayo de 2019]. Disponible en: <http://academy.gmp-compliance.org/guidemgr/files/1-2-16.pdf>
- **FDA.** *Guidance for Industry. Process Validation: General Principles and Practices.*

- **FRENCH, Eduardo; & HEBERT, Teddy.** *Métodos de Investigación Fitopatológica* [en línea]. San José-Costa Rica: IICA, 1988. [Consulta: 2 de abril de 2020]. Disponible en: <https://books.google.com.ec/books?id=nR8PAQAIAAJ&pg=PA33&dq=definicion+de+medios+de+cultivo&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwiZ75q3hMvoAhVwTt8KHYCDBIgQ6AEIJzAA#v=onepage&q=definicion%20de%20medios%20de%20cultivo&f=false>
- **FUGATE, Troy; & LaTART, David.** “Pharmaceutical Cleaning: A comprehensive approach”. *Journal of GXP Compliance* [en línea], 2005, (Estados Unidos), p. 26. [Consulta: 10 de mayo de 2020]. Disponible en: [https://www.ivtnetwork.com/sites/default/files/Pharmaceutical%20Cleaning%20A%20Comprehensive%20Approach\\_0.pdf](https://www.ivtnetwork.com/sites/default/files/Pharmaceutical%20Cleaning%20A%20Comprehensive%20Approach_0.pdf)
- **GENNARO, Alfonso.** Remington Farmacia. [en línea]. Segunda Edición. Buenos Aires-Argentina: Panamericana, 2003. [Consulta: 24 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://books.google.com.ec/books?id=Av4IIsyH-qcC&printsec=frontcover&dq=formas+farmaceuticas+orales+solidas&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwi4msmtm7ToAhWul-AKHWabD7MQ6AEIJzAA#v=onepage&q=formas%20farmaceuticas%20orales%20solidas&f=false>
- **GERBA, Charles.** “Quaternary Ammonium Biocides: Efficacy in application”. *Applied and environment microbiology* [en línea], 2015, (Estados Unidos), 81 (2), [Consulta: 02 de abril de 2020]. Disponible en: <https://aem.asm.org/content/aem/81/2/464.full.pdf>
- **GHEBREYESUS, Tedros.** *Presentación del informe sobre las repercusiones socioeconómicas y de salud pública de los productos médicos de calidad subestándar y falsificados* [en línea]. Ginebra-Suiza: OMS, 2017. [Consulta: 31 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/dg/speeches/2017/substandard-falsified-products/es/>
- **GONZÁLEZ, Álvaro.** *Principios de bioquímica clínica y patología molecular* [en línea]. Barcelona-España: Elsevier, 2010. [Consulta: 10 de mayo de 2020]. <https://books.google.com.ec/books?id=v7asFduLUFsC&pg=PA23&dq=que+es+la+conductimetria&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwiyy2xgavpAhXBTN8KHxfQAMgQ6AEILjAB#v=onepage&q=que%20es%20la%20conductimetria&f=false>
- **HERNANDES, Gozalo; et al.** *Tratado de medicina farmacéutica* [En línea]. Madrid-España: Panamericana, 2011. [Consulta: 25 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://books.google.com.ec/books?id=pmjl6putQMYC&pg=PA108&dq=elaboraci%C3%B>

3n+de+comprimidos&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwjx467op7boAhXvhOAKHfkjBA8Q6AEIMDAB#v=onepage&q=elaboraci%C3%B3n%20de%20comprimidos&f=false

- **HERNÁNDEZ, Lucas; & GONZÁLEZ, Claudio.** *Introducción al análisis instrumental* [en línea]. Barcelona-España: Ariel, 2002. [Consulta: 14 de abril de 2020]. Disponible en: [https://books.google.com.ec/books?id=yVYn7\\_MoaAIC&pg=PA57&dq=grupos+cromoforos&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwj6voyZkenoAhUFmuAKHToBDCEQ6AEIMTAB#v=onepage&q=grupos%20cromoforos&f=false](https://books.google.com.ec/books?id=yVYn7_MoaAIC&pg=PA57&dq=grupos+cromoforos&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwj6voyZkenoAhUFmuAKHToBDCEQ6AEIMTAB#v=onepage&q=grupos%20cromoforos&f=false)
- *Information Exchange System. Drug Alert No. 129. Contaminated Dextromethorphan active pharmaceutical ingredient. Estados Unidos: OMS, 2013.*
- **LeBLANC, Destin.** *Validated cleaning technologies for pharmaceutical manufacturing.* Estados Unidos: Interpharm, 2000, pp. 19-39.
- *La FDA anuncia el retiro voluntario del mercado de varios medicamentos que contienen valsartán, tras la detección de una impureza. Estados Unidos: FDA, 2018.*
- *La FDA investiga niveles elevados de plomo en relación con los suplementos dietéticos de Ton Shen Health/Life Rising Dietary. Estados Unidos: FDA, 2016.*
- **LOZANO, M<sup>a</sup> del Carmen; et al.** *Manual de Tecnología Farmacéutica* [en línea]. Barcelona-España: Elsevier, 2012. [Consulta: 12 de mayo 2020]. Disponible en: [https://books.google.com.ec/books?id=FI03AgAAQBAJ&printsec=frontcover&dq=Manual+de+Tecnolog%C3%ADa+Farmac%C3%A9utica&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwjbubeX\\_q7pAhVrUt8KHea7DacQ6AEIJAA#v=onepage&q=Manual%20de%20Tecnolog%C3%ADa%20Farmac%C3%A9utica&f=false](https://books.google.com.ec/books?id=FI03AgAAQBAJ&printsec=frontcover&dq=Manual+de+Tecnolog%C3%ADa+Farmac%C3%A9utica&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwjbubeX_q7pAhVrUt8KHea7DacQ6AEIJAA#v=onepage&q=Manual%20de%20Tecnolog%C3%ADa%20Farmac%C3%A9utica&f=false)
- *Mac Conkey Agar. Argentina: Britania. 2015.*
- *Manual Tecnológico del maíz amarillo duro y de buenas prácticas agrícolas para el valle de Huaura – Departamento de Lima. Lima-Perú: Instituto Iberoamericano de Cooperación para la Agricultura, 2004.*
- **MARTÍNEZ, María.** *Estudio comparativo de la calidad de tabletas de ciprofloxacino que se comercializan en México* (Maestría) [en línea]. Universidad Autónoma Nuevo León, Facultad de Ciencias Químicas. México. 2010. p. 20. [Consulta: 27 de marzo de 2020]. Disponible en: <http://eprints.uanl.mx/2189/1/1080190953.pdf>
- *Medicamento. Estados Unidos: NIH.*

- *Memoria de actividades. Madrid-España: AEMPS, 2018, p. 78.*
- *MGA.0486. Hermeticidad. México: Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 2014.*
- **MOREANO, Simón.** *Análisis Químico Instrumental II.* Riobamba-Ecuador: Copy center, 2016, p.164
- **MOWAFK, Nassani.** “Cleaning Validation in the pharmaceutical industry”. *Journal of validation technology* [en línea], 2005, (Estados Unidos), p. 1. [Consulta: 27 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/106e/17f0a0abf4dc7583231f9f254d5a8debd0d5.pdf>
- **MÜLLER, Bruna.** Capacidad y rendimiento: entienda los índices Cp, Cpk, Pp, y Ppk [blog]. HarboR, 6 de Julio, 2017. [Consulta: 2 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.harbor.com.br/es/harbor-blog/2017/07/06/capacidade-performance-significado/>
- **NEOFARMACO, Quienes somos** [en línea]. Ambato. [Consulta: 20 de febrero de 2020]. Disponible en: <http://www.neofarmaco.com/quienes-somos/>
- **NEOFARMACO, Misión** [en línea]. Ambato. [Consulta: 20 de febrero de 2020]. Disponible en: <http://www.neofarmaco.com/quienes-somos/>
- **NEOFARMACO, Visión** [en línea]. Ambato. [Consulta: 20 de febrero de 2020]. Disponible en: <http://www.neofarmaco.com/quienes-somos/>
- *Nifuroxazide. Estados Unidos: U.S. National Library of Medicine.*
- *Nifuroxazide (CAS 965-52-6). Santa Cruz Biotechnology, Inc.*
- **NISHIHARA, Erica.** *Validación de limpieza* [en línea]. Perú, 2016. [Consulta: 4 de mayo de 2020]. Disponible en: [http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Establecimientos/Reuniones/Reunion\\_II/II\\_Validaci%C3%B3n\\_de\\_Limpieza.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Establecimientos/Reuniones/Reunion_II/II_Validaci%C3%B3n_de_Limpieza.pdf)
- **PÉREZ, M<sup>a</sup> Dolores; & PINO, Francisco.** *Análisis de elementos-traza por espectrofotometría de absorción molecular uv-visible* [en línea]. Murcia-España: San Pablo, 1983. [Consulta: 10 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://books.google.com.ec/books?id=0NpJIN95G-kC&pg=PA123&dq=espectrofotometr%C3%ADa+uv+visible&hl=es&sa=X&ved=0ahUK>

EwjOgsOP\_6rpAhXyQ98KHfKpDt0Q6AEIJjAA#v=onepage&q=espectrofotometr%C3%ADa%20uv%20visible&f=false

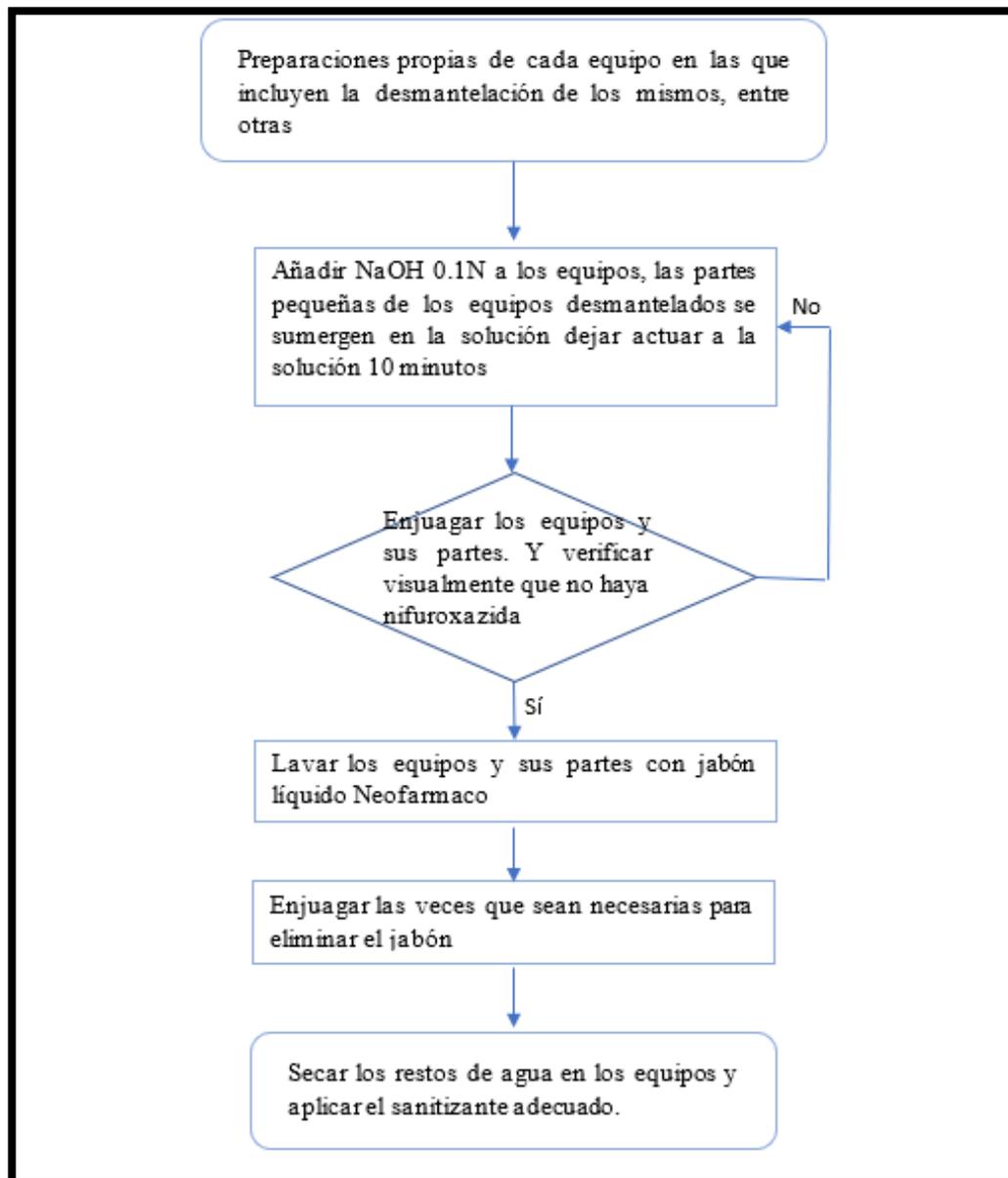
- *Plate Count Agar. Estados Unidos: Soria Melguizo, S.A. 2009.*
- **RUTALA, William ; & WEBER, David.** “Uses of inorganic hypochlorite (bleach) in Health-Care Facilities”. *Clinical Microbiology Reviews* [en línea], 1997, (United States), 10 (4), pp. 3-4. [Consulta: 01 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC172936/pdf/100597.pdf>
- *Sabouraud Glucosado Agar. Argentina: Britania. 2015.*
- **SALAZAR, Ramon.** *Problemas tecnológicos en la fabricación de medicamentos* [en línea]. Barcelona-España: Ramon Salazar Marcian, 2015. [Consulta: 31 de marzo de 2020]. Disponible en: <http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/68462/6/libro%20Dr.Salazar%20con%20registro%20UB-VF1%20%202020-01-16.pdf>
- **SKOOG, Douglas; et al.** *Fundamentos de Química analítica* [en línea]. 4ta ed. Barcelona-España: Reverté, 1997. [Consulta: 29 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://books.google.com.ec/books?id=CU7yWvK1kGQC&pg=PA783&dq=que+son+los+agentes+quelantes&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwju2Yf57cDoAhXict8KHX96AHcQ6AEIVjAH#v=onepage&q=que%20son%20los%20agentes%20quelantes&f=false>
- **SOLEDAD, Beatriz.** *La Validación en la Industria* [en línea]. Estados Unidos: Lulu, 2009. [Consulta: 26 de marzo de 2020]. Disponible en: [https://books.google.com.ec/books?id=AR5\\_AgAAQBAJ&pg=PA64&dq=parametros+cr%C3%ADticos+de+UN+PROCESO&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwimzJGsibnoAhUwTd8KHUkkC\\_oQ6AEILjAB#v=onepage&q=parametros%20cr%C3%ADticos%20de%20UN%20PROCESO&f=false](https://books.google.com.ec/books?id=AR5_AgAAQBAJ&pg=PA64&dq=parametros+cr%C3%ADticos+de+UN+PROCESO&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwimzJGsibnoAhUwTd8KHUkkC_oQ6AEILjAB#v=onepage&q=parametros%20cr%C3%ADticos%20de%20UN%20PROCESO&f=false)
- **SYED, Haider; & ERFAN, Asif.** *Cleaning Validation Manual. A comprehensive guide for the pharmaceutical and biotechnology industries.* New York-Estados Unidos: CRC Press, 2010, p. 27.
- **VERDOY, Pablo; et al.** *Manual de control estadístico de calidad: Teoría y aplicaciones* [en línea]. Castellón de la Plana-España: Universidad Jaume, 2006. [Consulta: 13 de abril de 2020]. Disponible en: <https://books.google.com.ec/books?id=kWGWTiZXLkUC&pg=PA179&dq=valores+de+C>

p+y+Cpk&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwjjcS8tNroAhUDTN8KHc6-  
DiwQ6AEIMDAB#v=onepage&q=valores%20de%20Cp%20y%20Cpk&f=false

- **WEBER, Walter.** *Control de calidad del agua: procesos fisicoquímicos* [en línea]. Sevilla-España, 2003. [Consulta: 5 de abril de 2020]. Disponible en: <https://books.google.com.ec/books?id=TLpzh5HQYvgC&pg=PA466&dq=peroxido+de+hidrogeno+como+desinfectante&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwjPkLe039LoAhUsT98KHbH7DxUQ6AEIJzAA#v=onepage&q=peroxido%20de%20hidrogeno%20como%20desinfectante&f=false>
- **WHO.** *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations.*
- **WHO.** *Comités de farmacoterapia. Guía Práctica*

## ANEXOS

### ANEXO A: Flujograma del método de limpieza aplicado en los equipos



ANEXO B: Evidencias Fotográficas

A. Validación de proceso de manufactura

ETAPAS DEL PROCESO DE MANUFACTURA		
<b>1. Mezcla inicial</b>		
		
<b>2. Preparación del aglutinante</b>		
		
<b>3. Granulación</b>		
		
		



#### 4. Tamizaje del granulado



#### 5. Secado del granulado



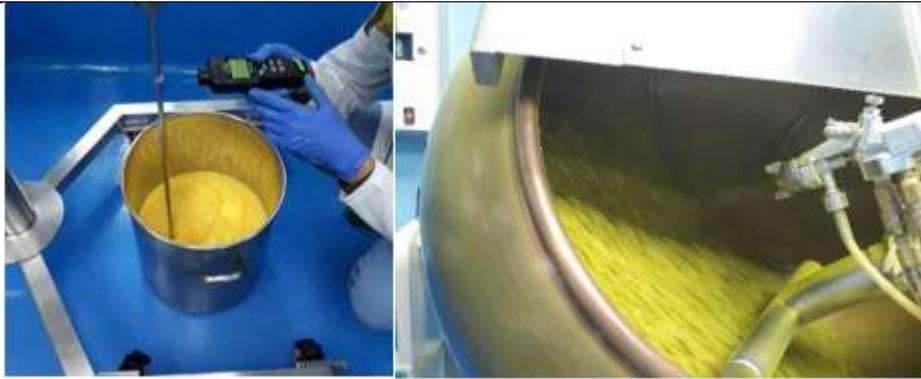
#### 6. Tamizaje previa lubricacion



#### 7. Compresión



## 8. Recubrimiento



## 9. Sellado



## ANÁLISIS DE MUESTRAS

### 1. Preparación de los estándares y linealidad



### 2. Valoración de las muestras



### 3. Desintegración



#### 4. Recubrimiento (% Pérdida de peso)



### B. Validación de limpieza

#### 1. Porcentaje de recuperación



#### 2. Determinación LOD y LLOQ



#### 3. Toma de muestras



#### 4. Análisis de muestras



### C. Microbiología





ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

DIRECCIÓN DE BIBLIOTECAS Y RECURSOS PARA EL  
APRENDIZAJE Y LA INVESTIGACIÓN



UNIDAD DE PROCESOS TÉCNICOS  
REVISIÓN DE NORMAS TÉCNICAS, RESUMEN Y BIBLIOGRAFÍA

Fecha de entrega: 09 / 08 / 2020

<b>INFORMACIÓN DEL AUTOR/A(S)</b>
Nombres – Apellidos : Karla Gabriela Garcés Parraño
<b>INFORMACIÓN INSTITUCIONAL</b>
Facultad: Ciencias
Carrera: Bioquímica y Farmacia
Título a optar: Bioquímica Farmacéutica
f. Analista de Biblioteca responsable: Lic. Luis Caminos Vargas Mgs.



06-07-2020

0145-DBRAI-UPT-2020