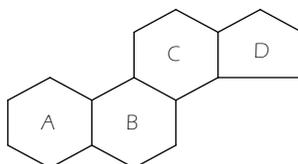




UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE FARMACIA

**VALIDACIÓN DEL PROCESO DE LIMPIEZA DE UN ÁREA DE
PRODUCCIÓN DE ESTEROIDES INYECTABLES**



FARMACÉUTICO SIMÓN FRANQUIZ

CARACAS, DICIEMBRE 2011



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE FARMACIA
POSTGRADO EN ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD

**VALIDACIÓN DEL PROCESO DE LIMPIEZA DE UN ÁREA DE
PRODUCCIÓN DE ESTEROIDES INYECTABLES**

FARMACÉUTICO FRANQUIZ SIMÓN

Trabajo presentado ante la ilustre Universidad Central de Venezuela para optar
al título de Especialista en Aseguramiento de la Calidad

TUTORES:

MSc., LUISA ROSSI DEVIVO

MSc., NORMA DE CASTRO S.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a dios por brindarme la oportunidad de cumplir esta meta y por estar siempre presente en mi vida.

A la Universidad Central de Venezuela por haberme permitido seguir creciendo en lo profesional.

A mis padres por haberme brindado la oportunidad de tener una carrera profesional.

A mi esposa por su comprensión apoyo y colaboración en el logro de objetivos

A mis suegros por estar siempre pendientes

A mis compañeros de trabajo por su colaboración

A las tutoras Luisa Rossi y Norma de Castro por brindarme su apoyo, orientación, conocimientos y parte de su tiempo para lograr los objetivos propuestos.

A todos aquellos que de una u otra manera contribuyeron al desarrollo y conclusión de este trabajo.

RESUMEN

En el presente trabajo se validaron los procedimientos de limpieza de un área de fabricación de esteroides la cual es compartida para la fabricación de otros productos no hormonales.

Se evaluaron los procedimientos de limpieza y desactivación de productos esteroideos en equipos y áreas. Se seleccionó como equipo un tanque de preparación y el área de elaboración por ser la de mayor exposición al producto y donde hay el mayor riesgo de contaminación cruzada.

Los métodos de muestreo utilizados fueron el método del enjuague para el tanque y el método del hisopo para el área de elaboración, para ambos casos el porcentaje de recuperación obtenido fue superior al 80%, cumpliendo con el criterio establecido.

La determinación de las trazas de esteroides se realizó mediante un método por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con un detector con arreglo de fotodiodo previamente calificado, se tomó como base el método descrito en la USP 31(2008), el cual fue modificado y validado cumpliendo con los parámetros de selectividad, linealidad, precisión, límites de detección y cuantificación, y exactitud.

Previo a la validación se realizó la selección del peor caso de los productos esteroideos que se fabrican en dicho equipo y área, siendo el fosfato sódico de dexametasona el más crítico debido al límite de aceptación de residuo calculado (0,5 µg/mL).

La validación de los procedimientos de limpieza se realizó sobre tres lotes de producto que contiene fosfato sódico de dexametasona, demostrando que son efectivos para la eliminación de los residuos del esteroide, ya que en todos los casos las concentraciones del residuo se encontraron por debajo de 0,5 µg/mL, esto permitió disminuir el límite de aceptación de residuo establecido por la empresa (de 10µg/mL a 0,5µg/mL), para aumentar la seguridad de no producir contaminación cruzada en la elaboración del siguiente producto.

INDICE

AGRADECIMIENTOS.....	pp. iii
RESUMEN.....	iv
LISTA DE TABLAS.....	viii
LISTA DE FIGURAS.....	ix
INTRODUCCIÓN.....	1
OBJETIVOS.....	24
MATERIALES Y MÉTODOS.....	25
1. Limpieza de equipos.....	25
2. Limpieza de áreas.....	26
3. Evaluación de la efectividad del proceso de limpieza.....	28
4. Determinación de trazas de dexametasona por HPLC.....	29
5. Determinación de la eficiencia del método de muestreo (Exactitud)....	32
6. Análisis estadístico.....	35
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	37
1. Validación del método analítico para la determinación de trazas de fosfato sódico de dexametasona.....	38
1.1. Selectividad.....	38
1.2. Aptitud del sistema	42
1.3. Linealidad y rango.....	45
1.4. Precisión	46
1.5. Límite de detección y cuantificación	46

2. Determinación de la eficiencia del método de muestreo (Exactitud).....	49
3. Simulación del proceso de limpieza en <i>coupones</i>	55
4. Validación de los procedimientos de limpieza de equipos y áreas.....	57
4.1. Limpieza de equipos.....	57
4.2. Limpieza de áreas.....	58
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	61
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	63
ANEXOS (Procedimientos y protocolo de la empresa)	
I. Procedimiento de “Limpieza de los tanques de elaboración, filtrado y recolección”	
II. Procedimiento de “Desactivación de equipos de elaboración y filtrado”	
III. Procedimiento de “Limpieza del área de elaboración de inyectables esteroides”	
IV. Procedimiento de “Desactivación del área de elaboración”	
V. Procedimiento de “Determinación de trazas de esteroides en equipos” “Procedimiento en fase de aprobación”	
VI. Procedimiento de “Determinación de trazas de esteroides, antibióticos y sulfas en materiales, máquinas, equipos y áreas”	
VII. Método de preparación “Técnica de preparación de la solución de limpieza Premix al 2 %”	
VIII. Método de preparación “Técnica de preparación de la solución de limpieza Premix al 0,2 % cloro al 0,01 %”	
IX. Método de preparación “Técnica de preparación de la solución de hipoclorito de sodio al 0,02 %”	

LISTA DE TABLAS

	PP
I. Características físico-químicas y farmacológicas de los esteroides fabricados en la empresa.....	9
II. Equipos utilizados en la empresa para la fabricación de esteroides y otros productos.....	13
III. Límites de aceptación de residuos de esteroides.....	37
IV. Reporte del equipo HPLC y cálculos de los promedios de los parámetros cromatográficos.....	43
V. Precisión.....	46
VI. Determinación del límite de detección y cuantificación del método analítico para la determinación de trazas del fosfato sódico de dexametasona.....	47
VII. Ensayo de determinación del volumen mínimo de enjuague usando <i>coupones</i>	50
VIII. Ensayo de recuperación de fosfato sódico de dexametasona aplicando el método de muestreo por enjuague utilizando <i>coupones</i>	51
IX. Extracto de la tabla de distribución F de Fisher	52
X. Cálculo de F para los valores de la recuperación del método de muestreo por enjuague.....	53
XI. Ensayo de recuperación de fosfato sódico de dexametasona aplicando el método de muestreo por hisopo en <i>coupones</i>	53
XII. Evaluación del proceso de limpieza de un producto a base de fosfato sódico de dexametasona en <i>coupones</i>	56
XIII. Determinación de trazas de fosfato sódico de dexametasona en el tanque de 200 L, luego del proceso de limpieza de cada lote de producto...	58
XIV. Determinación de trazas de fosfato sódico de dexametasona en el área de elaboración, luego del proceso de limpieza de cada lote de producto.....	59

LISTA DE FIGURAS

	PP
1A. Cromatogramas y espectros de absorción del ensayo de selectividad: del <i>patrón del fosfato sódico de dexametasona a 0,5 µg/mL, blanco del hisopo, blanco de coupons</i>	40
1B. Cromatogramas y espectros de absorción del ensayo de selectividad: <i>solución de hipoclorito de sodio, fase móvil, patrón de fosfato sódico de dexametasona de 0,5 µg/mL con hisopo de poliéster, patrón de fosfato sódico de dexametasona de 5 µg/mL con hipoclorito de sodio.</i>	41
1C. Cromatogramas y espectros de absorción del ensayo de selectividad: <i>patrón de fosfato sódico de dexametasona de 0,5 µg/mL con hipoclorito de sodio y con hisopo de poliéster</i>	42
2. Cromatograma patrón de fosfato sódico de dexametasona a una concentración de 0,5 µg/mL	43
3. Linealidad del método para la determinación de las trazas del fosfato sódico de dexametasona	45
4. Cromatogramas de patrón de fosfato sódico de dexametasona a las concentraciones de 2, 1, 0,5, 0,05; 0,025; 0,01 µg/mL.....	48
5. Gráfico de cantidad añadida contra cantidad recuperada de fosfato sódico de dexametasona para el método del enjuague	52
6. Gráfico de cantidad añadida vs cantidad recuperada de fosfato sódico de dexametasona para el método del hisopo	54

INTRODUCCIÓN

En la industria farmacéutica se debe asegurar que los productos farmacéuticos sean apropiados para el uso previsto, que reúnan los requisitos necesarios para autorizar su comercialización, y que no sean riesgosos para el paciente debido a su inocuidad, calidad o eficacia inadecuadas.

Según las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) cada uno de los aspectos de la fabricación de los productos farmacéuticos debe ir acompañado de un nivel elevado de saneamiento e higiene, el cual debe incluir instalaciones, equipos, materiales y recipientes para la producción, productos de limpieza y desinfección, y todo aquello que pueda ser fuente de contaminación para el producto. El objetivo principal es disminuir los riesgos inherentes a toda producción farmacéutica, riesgos que no pueden detectarse mediante el control del producto terminado, como por ejemplo la contaminación cruzada, la cual se genera del contacto con materias primas, productos intermedios, productos acabados, con otro material de partida o producto durante la producción, por tal razón la Organización Mundial de la Salud (OMS) establece en el reporte 32, que con el objeto de reducir al mínimo el riesgo de peligro médico serio causado por la contaminación cruzada, se debe contar con instalaciones independientes y autónomas para la fabricación de ciertos productos farmacéuticos, tales como los materiales altamente sensibilizantes (por ejemplo, la penicilina) o preparaciones biológicas (por ejemplo, microorganismos vivos). La fabricación de otros productos tales como algunos antibióticos, hormonas, sustancias citotóxicas, productos farmacéuticos sumamente activos y productos

no farmacéuticos, no debe efectuarse en las mismas instalaciones, sin embargo en casos excepcionales puede permitirse el principio del trabajo “en campaña” es decir con intervalos de tiempo y limpieza adecuada entre una y otra producción, en las mismas instalaciones, siempre que se tomen precauciones especiales y se efectúen las validaciones necesarias, es por esto que los procedimientos de limpieza son de gran importancia ya que pueden evitar la contaminación cruzada en lotes manufacturados en equipos y áreas comunes. (OMS, 1992)

Los procedimientos de limpieza tienen como objetivo eliminar cualquier residuo indeseable, que pueda alterar la calidad de los productos que se están elaborando; esto incluye principios activos, excipientes, partículas, lubricantes, partes metálicas de los equipos y microorganismos. En estos procedimientos se debe indicar de manera clara e inequívoca, los pasos para limpiar tanto las áreas como los equipos y deberán incluir el proceso detallado desde la preparación de los agentes de limpieza, cómo realizarla, hasta la elaboración de la etiqueta de equipo limpio. La formación del personal juega un papel primordial en la ejecución de los procedimientos de limpieza, sobre todo cuando se realizan de forma manual, por lo cual es fundamental contar con un programa de entrenamiento del personal que incluya los aspectos de las BPM y en particular los relacionados con la limpieza (AEFI, 1994; FDA, 1993).

Los procedimientos operativos estándar (POE) de limpieza deben contener una serie de descripciones que incluye: el nombre del equipo o área, los diagramas del equipo o planos del área, la identificación y su localización, descripción del método de limpieza donde se detalle los agentes de limpieza, su preparación y

uso, los materiales y utensilios necesarios para la ejecución, las precauciones que se deben tomar en cuenta en el manejo de las sustancias y en el manejo de equipos, la frecuencia de ejecución y los responsables de cada una de las acciones indicadas en el POE. (CIPAM, 1999)

Los mecanismos mediante los cuales se logra eliminar los residuos de las superficies incluyen la acción mecánica, la disolución, la acción detergente y reacción química. La acción mecánica se refiere a cualquiera de las variedades de procesos no químicos que pueden ejecutarse incluyendo cepillados, barridos y fricción. La disolución emplea solventes orgánicos o agua para disolver los residuos y ésta puede mejorar su actividad con el uso de aditivos. La clave de la acción detergente, es el uso de surfactantes usualmente en sistemas acuosos. Otro mecanismo son las reacciones químicas, donde la naturaleza química del residuo cambia, usualmente por rompimiento de las moléculas grandes transformándose en otras de menor tamaño que pueden ser fácilmente eliminadas por la acción detergente. (CIPAM, 1999)

Los materiales y utensilios utilizados en los procesos de limpieza no deben ser una fuente contaminante, deben evitarse aquellos materiales que desprendan fibras o cualquier material particulado, estos materiales deben ser limpiados, almacenados, y en su caso, desinfectados o esterilizados para evitar la contaminación. Entre los utensilios más comúnmente usados se encuentran recipientes de acero inoxidable, atomizadores, esponjas, paños de poliéster, mangos de aluminio, acero y/o plástico, además se deben tomar en cuenta los materiales para la seguridad del personal, como guantes, batas, mascarillas, lentes de protección, botas, entre otros. Dentro de los materiales usados

también se encuentran los detergentes los cuales deben disolverse fácilmente en agua, eliminarse fácilmente por enjuague, no presentar problemas de eliminación de residuos y ser muy poco tóxicos para quien lo utiliza y para el entorno. Existen diferentes clasificaciones de los detergentes según su eficacia, su agresividad frente a los materiales y su aplicación. Entre los detergentes comerciales se pueden encontrar los detergentes alcalinos, detergentes neutros, detergentes ácidos, detergentes alcalinos oxidantes, detergentes enzimáticos, detergentes desinfectantes y otros productos especiales usados para la eliminación de endotoxinas. (AEFI, 1994)

Para evaluar la efectividad de los procedimientos de limpieza se debe realizar un muestreo y posterior análisis fisicoquímico y/o microbiológico para la determinación de los residuos o contaminantes. Generalmente se usan dos métodos de muestreo: el método de muestreo directo por hisopado y el método de muestreo indirecto por enjuague. El método de muestreo directo es el comúnmente usado, se realiza frotando un hisopo sobre un área o superficie específica, se debe tener en cuenta el material del hisopo, el cual debe ser inerte para evitar las interferencias en el análisis, y especificar si se van a utilizar hisopos secos o húmedos, la manipulación y la técnica del hisopado son parámetros críticos de este proceso. El muestreo por hisopo debe establecer la extensión del área a muestrear, el material, las dimensiones de la plantilla a emplear, el solvente para humedecer el hisopo para favorecer la remoción en caso de ser necesario, los movimientos del hisopo sobre la superficie de muestreo y el manejo y almacenamiento antes de su determinación. El método de muestreo indirecto o enjuague consiste en hacer pasar un volumen conocido

de un solvente, que permita recuperar el residuo de interés, por toda el área del equipo y permite el muestreo de grandes superficies y generalmente puede dar amplia evidencia de una limpieza adecuada en lugares donde el muestreo por hisopo es inaccesible. (WHO, 2006; CIPAM, 2004)

Teniendo en consideración la importancia y el impacto de los procedimientos de limpieza en la calidad e inocuidad de los productos farmacéuticos, el Comité de Expertos de la OMS establece en el informe 32, que los procesos de importancia crítica deben validarse, uno de esos procesos es la limpieza. La validación se entiende como la acción de demostrar y documentar que cualquier proceso, procedimiento o método conduce consistentemente a la obtención de resultados reales y esperados. La Guía de Verificación de Buenas Prácticas de Manufactura de la Organización Panamericana de la Salud (OPS, 2003) indica que para la fabricación de productos segregados o altamente sensibilizantes y activos como son las hormonas se debe contar con procedimientos de limpieza de eficacia conocida. En el reporte 40 de la OMS, se indica que debe haber evidencia documental de que los procedimientos de limpieza son capaces de remover los residuos a niveles de aceptación predeterminados, tomando en consideración el tamaño del lote, la dosis, la toxicidad y el tamaño del equipo. (WHO, 2006)

Para la validación de los procesos de limpieza deben tomarse en consideración varios aspectos que incluyen las características del equipo o superficie que debe ser sometida al procedimiento de limpieza, los residuos que pudieran presentar riesgos de contaminación cruzada, el límite de aceptación del residuo, la validación del método analítico, el método de muestreo y debe considerarse

el entrenamiento del personal sobre todo en los casos donde la limpieza se realiza de manera manual. Es preciso destacar que este proceso de validación debe ser documentado, lo cual comienza con la elaboración de un protocolo; que indica cómo será validado el procedimiento de limpieza, debe incluir el objetivo, las personas responsables de ejecutar las pruebas y de aprobarlas, la descripción de los materiales y equipos que forman parte del estudio, debe definir el período que debe transcurrir desde que finaliza la producción hasta el comienzo de la limpieza, debe indicar el procedimiento de limpieza que será evaluado, los procedimientos de muestreo y los puntos donde se realizarán, los métodos de análisis a emplear, indicando su límite de detección y cuantificación, los límites de aceptación incluyendo la justificación de dichos límites y cuando se debe revalidar, este protocolo debe ser aprobado por la gerencia de Aseguramiento de la Calidad de la empresa y luego de cumplir con todo lo expuesto en el protocolo de validación se debe generar un informe final, el cual debe ser aprobado por la dirección de la planta. (PIC/S, 2007)

Para lograr la validación se debe comprobar la efectividad de al menos tres procesos de limpieza en las áreas y los equipos empleados para la producción (Hall, 2001).

La industria farmacéutica con el fin de satisfacer los requerimientos del mercado, se ha visto en la necesidad de fabricar diferentes familias de productos en una misma línea de producción debido al alto costo que involucra el diseño, desarrollo y mantenimiento de un área de fabricación dedicada a un solo tipo de producto farmacéutico, así como también evitar los tiempos de paradas prolongados debido a la frecuencia de fabricación de estos productos,

por tal razón debe tomar las medidas necesarias para disminuir los riesgos de contaminación cruzada y debe dejar evidencia de que los procesos de limpieza presentan eficacia comprobada.

Para validar un proceso de limpieza existen diferentes metodologías, el enfoque de agrupación por productos (*bracketing*) es una de ellas. El programa de validación que sigue este enfoque debe ser bien justificado, se deben abordar situaciones críticas relacionadas a la selección del producto, equipo o proceso. Cuando se realiza la agrupación por productos, las consideraciones vienen dadas por el tipo de productos y equipos. Esta metodología debe ser hecha sólo cuando los productos son similares en naturaleza o propiedades y son procesados usando el mismo equipo y los procedimientos de limpieza son los mismos. (WHO, 2006)

En el caso de productos muy similares no es necesario realizar la validación individualmente por producto. En este escenario un estudio de validación del peor caso se considera aceptable. El peor caso es una condición o conjunto de condiciones que abarca el procesamiento, en límites superiores e inferiores, de parámetros operativos y circunstancias dentro los POE, lo cual plantea la mayor probabilidad de que un producto o proceso falle cuando se compara con las condiciones ideales. Tales condiciones no necesariamente incluyen fallas en el producto o proceso. (WHO, 2006)

Como se describió anteriormente la validación de la limpieza puede realizarse tomando el criterio de agrupación por familia de productos y de allí hacer la selección del peor de los casos, para lo cual se deben tomar en consideración tanto las características físico-químicas como terapéuticas relacionadas con los

productos que serán sometidos al estudio, tales como la solubilidad de los compuestos, la frecuencia de fabricación, las propiedades farmacológicas para el establecimiento de los límites de aceptación del residuo.

El estudio que se presenta en este trabajo fue realizado en un área de fabricación de productos inyectables, la cual es compartida para la fabricación de productos esteroides (derivados hormonales) y otro tipo de productos que no requieren precauciones especiales de fabricación (como por ejemplo famotidina, ketoprofeno, tenoxicam, vitamina B-12, sulfato de cobre, procaína).

Para establecer la familia de productos más crítica fabricada en ésta área, se tomó como base lo indicado en el Informe 32 que menciona que para la fabricación de productos farmacéuticos tipo hormonas se deben tener precauciones especiales a fin de evitar la contaminación cruzada. Los principios activos que forman parte de la familia de productos hormonales esteroideos, se agrupan en dos categorías: los corticosteroides (glucocorticoides y mineralocorticoides), que poseen 21 átomos de carbono, al cual pertenecen la dexametasona y la hidrocortisona, y los andrógenos que poseen 19 átomos de carbono. Los esteroides cortico-suprarenales ejercen efectos diversos, que comprenden alteraciones del metabolismo de los carbohidratos, las proteínas y los lípidos; el mantenimiento del equilibrio hidroeléctrico y la preservación de la función normal del sistema cardiovascular, el sistema inmune, los riñones, los músculos esqueléticos, el sistema endocrino y el sistema nervioso. Uno de los usos farmacológicos más importantes deriva de sus acciones antiinflamatorias e inmunosupresoras (Nichols, 2000). El uso terapéutico de los esteroides origina dos clases de efectos tóxicos: los que sobrevienen por supresión del

tratamiento esteroide, y los que aparecen por uso continuo de dosis suprafisiológicas. Los efectos adversos de esas dos categorías ponen en peligro la vida y necesitan valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios en cada paciente. (Schimmer y Parker, 1996)

En una de las líneas de fabricación de la empresa se elaboran productos que pertenecen al grupo de los corticosteroides, tales como el fosfato sódico de dexametasona y el hemisuccinato sódico de hidrocortisona, los cuales fueron considerados para la selección del peor caso para validar el proceso de limpieza, tomando en cuenta las características físico químicas y farmacológicas de ambos esteroides.

En la Tabla I se presentan algunas características físico-químicas y farmacológicas del fosfato sódico de dexametasona y el hemisuccinato sódico de hidrocortisona.

Tabla I. Características físico-químicas y farmacológicas de los esteroides fabricados en la empresa

Principio activo (PA)	Apariencia física	Solubilidad	Rango Terapéutico ₁	Reacciones adversas ₂
Fosfato sódico de dexametasona	Polvo blanco inodoro	Soluble en agua, ligeramente soluble en alcohol, insoluble en éter y cloroformo	0,5 – 24 mg	Por supresión del tratamiento: insuficiencia suprarrenal aguda, fiebre, mialgias, artralgias y malestar general, <i>seudotumor cerebral</i> . Por uso continuo de dosis suprafisiológicas: anomalías de líquidos y electrolitos, hipertensión, hiperglucemia, incremento de la sensibilidad a infección, osteoporosis, miopatía, alteraciones conductuales, cataratas, interrupción del crecimiento, redistribución de grasa, estrías, equimosis, acné e hirsutismo.
Hemisuccinato sódico de hidrocortisona	Polvo fino de color blanco	Soluble en agua	100 -8000 mg	

1. (Trissel, 1990)

2. (Schimmer y Parker, 1996)

La evaluación de los procesos de limpieza involucra tanto determinaciones microbiológicas como de residuos químicos, sin embargo este estudio tiene el alcance de demostrar la efectividad del proceso de limpieza para la eliminación de residuos químicos (esteroides).

Establecimiento de los límites de aceptación del residuo

El establecimiento de este límite debe tener como base el conocimiento de los materiales o equipos involucrados en el proceso de limpieza y cada situación o cada procedimiento de limpieza debe ser evaluado individualmente, este límite puede ser derivado específicamente para un producto, un grupo de productos dentro de su familia y seleccionar el peor de los casos, entre otras metodologías dependiendo de las características de los productos. (WHO, 2006)

Se puede determinar dicho límite como cantidad de residuo permitido por unidad de superficie, partiendo del contenido permitido de residuo en los productos que potencialmente se pudieran contaminar y puede ser calculado con base a las propiedades farmacológicas, las propiedades toxicológicas, las referencias regulatorias, el nivel de 10 ppm, la estabilidad y los efectos de contaminación en el próximo producto (CIPAM, 2004).

La empresa, donde se ejecutó la validación de los procedimientos de limpieza, tenía un criterio de aceptación para residuos de principio activo de 10 µg/mL, sin embargo con el objetivo de brindar mayor seguridad y disminuir los riesgos involucrados en los procesos, se decidió establecer el límite de aceptación del residuo basado en un criterio que relacionara los productos que se fabrican en

la misma línea productiva, para ello se realizaron los cálculos para el establecimiento del límite de aceptación de residuo.

La mayoría de las metodologías para la estimación de los límites de residuo consideran al límite basado en el principio activo, sin embargo en algunos casos es necesario tomar en cuenta otros residuos potenciales como los excipientes, productos de degradación, agentes de limpieza, microorganismos y endotoxinas. El límite basado en la dosis del residuo de principio activo toma en consideración la dosis terapéutica diaria del producto elaborado o producto a ser limpiado (residuo) y la dosis máxima diaria del producto a elaborarse subsecuentemente y que puede sufrir contaminación, además del tamaño de lote y el factor de seguridad; el cual provee protección, ya que permite que los valores se ajusten a la vía de administración del producto, por lo cual se logran límites más exigentes, para tener procesos más seguros.

La Comisión Interinstitucional de Buenas Prácticas de Fabricación (CIPAM), establece cinco pasos para realizar los cálculos para la estimación del límite de aceptación de residuo, basado en criterios farmacológicos:

• **Paso 1.** Límite de residuo por principio activo (L)

$L = (\text{Dosis Terapéutica del residuo} \times \text{Factor de seguridad}) / \text{Dosis Máxima del producto a contaminar}$. El factor de seguridad depende de la vía de administración del producto, si es por vía tópica es igual 0,01, por vía oral 0,001, para productos inyectables u oftálmicos 0,0001.

• **Paso 2.** Cantidad de Residuo por Lote de producto a fabricar (LL)

$LL = \text{Límite de residuo por principio activo} \times \text{cantidad de sustancia activa por lote de producto a contaminar}$

• **Paso 3.** Límite aceptable del residuo por superficie (LAR)

$LAR = (\text{Cantidad del residuo por lote de producto a fabricar}) \times 1000$ (Factor de conversión de g a mg) / Superficie compartida entre el residuo y el producto a fabricar en cm^2 .

• **Paso 4.** Cálculo de la cantidad de residuo a remover en la superficie a muestrear (RR)

$RR = \text{Límite aceptable del residuo por superficie} \times \text{por la superficie de muestreo}$ en cm^2 .

• **Paso 5.** Cálculo del residuo en $\mu\text{g/mL}$

$\mu\text{g/mL} = \text{Cantidad de residuo a remover en la superficie a muestrear} \times 1000$ (Factor de conversión de mg a μg) / Volumen de dilución de la muestra

Existen otras metodologías para el establecimiento de los límites de residuo, por ejemplo, LeBlanc (1998) describe el cálculo basado en el criterio del límite en la muestra de análisis el cual consiste en tres pasos, el primero es el cálculo del límite en el producto subsiguiente ($L1$)= Factor de seguridad multiplicado por la dosis diaria mínima del producto en estudio o que se va a limpiar dividido entre la dosis diaria máxima de cualquier producto que se vaya a fabricar en la línea; seguidamente se calcula el límite por área de superficie ($L2$)= Límite de producto subsiguiente por el tamaño de lote del producto subsiguiente o producto susceptible a la contaminación (L) multiplicado por 1000 (Factor de conversión a $\mu\text{g/mL}$) dividido entre la superficie total compartida entre productos; por último se calcula el límite en la muestra de análisis ($L3$)= Límite por área de superficie multiplicado por superficie hisopada y dividido por

cantidad de solvente utilizada. En nuestro caso se aplicaron ambas metodologías para la determinación de los límites de residuo, con el fin de seleccionar el límite menor.

Otra manera de calcular los límites de residuos es con base a la toxicología del producto, para lo cual se emplea la DL₅₀ en animales, ésta debe ser ajustada tomando en cuenta la vía de administración del producto. Este método se emplea cuando se desconoce la dosis de la sustancia que será sometida al estudio (Ejemplo: detergentes, desinfectantes, entre otros). (López y Pierre, 2005).

Para establecer los límites de residuo en la empresa donde se realizó el proceso de validación, se identificaron todos los equipos que se utilizan en la fabricación de esteroides y que son de uso común en la fabricación del resto de los productos mencionados. Según LeBlanc (1998) cuando se determinan las áreas se deben considerar todas las superficies que entran en contacto con el producto, con el fin de obtener límites de residuos más bajos. En la Tabla II se indican los equipos usados en la fabricación de esteroides, la figura geométrica asociada a cada equipo, y la ecuación con la cual se realizó el cálculo de la superficie de cada uno de ellos.

Tabla II. Equipos utilizados en la empresa para la fabricación de esteroides y otros productos

Equipo	Figura geométrica asociada	Superficie
Tanque de fabricación de 200 L	Cilindro	$(2\pi rh) + 2(\pi r^2)$
Regleta para medir volumen	Rectángulo	$(bh)2^*$
Tanque de recolección 100 L	Cilindro	$(2\pi rh) + 2(\pi r^2)$
Agitador	Cilindro y trapecio	$(2\pi rh) + (\pi r^2) + \frac{(h(L + l)/2)3^{**}}$
Equipo de filtrado	Círculo	$(\pi r^2) 2^*$
Espátula	Rectangular	$(bh)2^*$
Equipo de llenado	Cilindro	$(2\pi rh)$

r: radio; h: altura; b: base; L: lado mayor; l: lado menor; *: equivalente a las dos superficies del equipo o utensilio; **: equivalente a tres hélices

Una vez determinadas las superficies de los equipos se procedió a realizar los cálculos para la estimación del límite de residuo, tal y como se muestra en los resultados.

Selección del peor caso

Para la selección del peor caso se consideraron las características físico-químicas y los límites de aceptación de residuos para cada producto. Según la Tabla I ambos productos presentan solubilidad en agua, lo que no permite establecer el peor caso tomando en cuenta las propiedades físico-químicas, por lo que fue necesario realizar la selección en función al cálculo del límite de aceptación de residuo para cada uno de los esteroides que allí se fabrican, y así escoger la sustancia que presentara el límite más bajo, tal y como se documenta en los resultados.

Una vez seleccionado el peor caso según el límite de residuo calculado se procedió a realizar la validación del método analítico para la determinación del residuo de interés.

Validación del método analítico para la determinación de residuos

Un aspecto de gran importancia a tomar en consideración previo a la validación de los procedimientos de limpieza es la validación del método analítico para la determinación de los residuos. El límite de detección para cada método de análisis debe ser capaz de detectar el nivel aceptable del residuo o contaminante establecido. (PIC/S, 2007)

Los métodos analíticos recomendados para determinar residuos o contaminantes deben ser específicos para la sustancia o clase de sustancias a ser ensayadas y debe ser validado antes de la validación de limpieza. Los métodos recomendados son cromatografía de capa fina, ultra violeta (UV) – fotométrico, análisis de carbono orgánico total (TOC), conductividad, cromatografía de gases y cromatografía líquida de alta resolución (High Performance Liquid Chromatography HPLC). (APIC, 2000)

El TOC presenta la ventaja de ser un método rápido en comparación con los demás, sin embargo es inespecífico. Hoy en día el HPLC-UV es la técnica comúnmente aplicada para el control y validación de la limpieza. (Fekete, Fekete y Ganzler, 2008)

Según la USP 31 (2008) la validación de un método analítico es el proceso que establece o demuestra, mediante ensayos de laboratorio, que el desempeño de la metodología cumple con los requisitos para las aplicaciones previstas. Las características de desempeño analítico para la determinación de residuos habitualmente consideran: exactitud, precisión, especificidad, límite de detección, límite de cuantificación, linealidad y rango.

• **Selectividad**

Este parámetro se refiere a la propiedad del método de producir una señal debida solo a la presencia del analito o sustancia de interés, que en nuestro caso son los residuos o trazas del producto que resulte el peor caso, la señal debe ser medible y libre de interferencia de otros componentes como excipientes, impurezas, productos de degradación, entre otros.

• **Linealidad y rango**

La International Conference on Harmonisation (ICH) indica que la linealidad de un método analítico es la habilidad (dentro de un rango dado) de obtener resultados de ensayos los cuales son directamente proporcionales a la concentración del analito en la muestra. Por su parte el rango de un método analítico es el intervalo entre la concentración más alta y más baja del analito en la muestra, para lo cual la aplicación del método analítico debe demostrar que tiene un nivel adecuado de precisión, exactitud y linealidad.

La linealidad debe ser evaluada con la inspección visual de la señal como función de la concentración del analito. Si hay una relación lineal el resultado de la prueba debe ser evaluado por métodos estadísticos apropiados por el cálculo de la regresión lineal por el método de los mínimos cuadrados. El coeficiente de correlación, la intersección y la pendiente de la línea de regresión deben ser estimados y se debe incluir una gráfica con los datos. Para el establecimiento de la linealidad se recomienda utilizar un mínimo de cinco concentraciones. (ICH, 1996)

• **Exactitud**

La exactitud es la proximidad entre los resultados obtenidos de una prueba y resultado verdadero esperado. La exactitud puede determinarse mediante la aplicación del procedimiento analítico con respecto a un analito de pureza conocida, por ejemplo un patrón de referencia. La exactitud se calcula como el porcentaje de recuperación de la cantidad valorada con respecto a la cantidad conocida de analito añadida a la muestra o como la diferencia entre la medida

de la valoración y el valor verdadero aceptado, utilizando un mínimo de nueve determinaciones dividido en tres niveles de concentración. (USP, 2008)

- **Precisión**

Está relacionada con la dispersión de las medidas alrededor de su valor medio o central y corresponde con el grado de concordancia entre los resultados de las pruebas individuales cuando se aplica el método repetidamente a diferentes alícuotas de una muestra homogénea. La precisión se expresa como la desviación estándar o el coeficiente de variación en una serie de mediciones, esta mide el grado de repetibilidad o reproducibilidad de un método en condiciones normales de uso. Una variable de la precisión es la precisión intermedia y expresa la variación dentro de un laboratorio de las mediciones en días diferentes, con analistas diferentes o con un equipo diferente. (ICH, 1996)

- **Límite de detección**

Es la cantidad mínima que puede detectarse de un analito en una muestra, aunque no necesariamente cuantificarse bajo las condiciones experimentales indicadas.

- **Límite de cuantificación**

Es la cantidad mínima de analito en una muestra, que puede ser determinado con precisión y exactitud aceptables bajo las condiciones experimentales indicadas.

Dado que la determinación analítica de los límites de detección y cuantificación requiere de un esfuerzo importante, en general solo se efectúa para el análisis de impurezas o trazas o cuando el rango analítico se encuentra muy próximo al límite de detección. En caso contrario, solo se estudia la precisión y exactitud en la menor concentración probable para el analito que se encuentra en estudio. Los límites de detección y cuantificación también pueden estimarse a partir de la curva de regresión estimada para la linealidad del método, siempre que se hayan considerado concentraciones bajas del analito. (Quattrochi, 1992)

• **Aptitud del sistema**

Las pruebas de aptitud del sistema son una parte integral de los métodos de cromatografía líquida. Se emplean para verificar que la resolución y la reproducibilidad del sistema son adecuadas para el análisis a realizar. La resolución es una función de la eficiencia de la columna y se especifica para asegurar que los compuestos que eluyen muy cerca se resuelven unos de otros. La eficiencia de la columna es una medida de la definición de los picos, que es importante para detectar trazas de componentes. (USP, 2008)

La eficiencia del proceso cromatográfico es medida en términos de platos teóricos (N) de la columna o del número de equilibrios que se establecen en una columna de determinada longitud. Otro de los aspectos a considerar en la aptitud del sistema es el factor de capacidad (K') que es un valor que expresa el grado de interacción del compuesto o de los compuestos con la columna. Idealmente los valores de K' varían entre 1 (poca interacción) y 10 (gran interacción). (Regnault, 2004)

El factor de asimetría (T) o factor de cola, es una medida de la simetría del pico, y lo ideal es obtener el valor de la unidad ya que es indicativo de picos perfectamente simétricos (USP, 2008). Este factor de asimetría se incrementa a medida que la cola se hace más pronunciada, los valores aceptables están entre 0,8 – 1,5 (AEFI, 2000)

Porcentaje de recuperación del método de muestreo

Una vez validado el método analítico y seleccionado el método de muestreo a emplear es importante determinar la eficiencia del recobro o porcentaje de recuperación (Exactitud). El porcentaje de recuperación permite investigar la magnitud de la relación entre la cantidad adicionada del residuo a la superficie a muestrear y la cantidad que se recupera. (CIPAM, 2004)

Brewer (2007) resalta que los estudios de recuperación son un requerimiento adjunto en la validación de métodos para la verificación de la limpieza y los define como la evaluación del desempeño del método de muestreo, el cual permite determinar la recuperación del residuo que pudiera estar presente en las superficies luego de la aplicación de un método de muestreo, tanto directo como indirecto. Para la determinación del porcentaje de recuperación generalmente se emplean superficies similares a la de los equipos que serán sometidos a validación del proceso de limpieza, estas superficies se denominan *coupones*, los cuales son placas de un material similar al de los equipos que en nuestro caso es de acero inoxidable 316L, las dimensiones de estos *coupones* pueden variar dependiendo de los requerimientos de cada empresa, las más comúnmente usadas son 25 cm² y 100 cm². Para el estudio de recuperación el

residuo de interés debe ser agregado sobre la superficie del *coupon*, el cual debe tener un tamaño equivalente a la superficie que será muestreada en el proceso de rutina, con el fin de extrapolar los resultados obtenidos al proceso de muestreo de rutina. En la ejecución de este ensayo es importante dejar secar el residuo agregado en la superficie del *coupon*.

La información suministrada por el ensayo de recuperación puede ser utilizada con diferentes fines, por ejemplo para determinar el factor de corrección para el contenido de residuo en la superficie, también puede ser útil para modificar el límite de aceptación en la superficie. (CIPAM, 2004)

LeBlanc (1998) indica que los límites de aceptación de residuo deben ser ajustados por el porcentaje de recuperación. Esta adecuación puede ser realizada por dos métodos. Uno de los métodos consiste en incluir el porcentaje de recuperación en el cálculo analítico, donde el resultado debe ser dividido por el factor resultante del porcentaje de recuperación dividido entre cien y la otra alternativa es incluir ese factor en la ecuación del cálculo para la determinación del límite y en este caso el límite debe ser multiplicado por el factor.

La metodología a seguir para realizar el ensayo de recuperación es similar para el método del hisopo y del enjuague, es recomendable emplear como mínimo tres niveles de residuo, que deben estar incluidos dentro del rango del método analítico validado. Para cada nivel de concentración se deben emplear por lo menos tres *coupons*, y adicionar a cada uno la cantidad de residuo exactamente medida. A cada *coupon* se le debe aplicar el método de muestreo, para recuperar el residuo presente y determinarlo según el método analítico correspondiente. Se debe calcular la relación entre la cantidad adicionada a

cada *coupon* y la cantidad recuperada. Utilizando el método de estimación de mínimos cuadrados se debe calcular el valor de la pendiente (b_1), la ordenada en el origen (b_0), el coeficiente de determinación (r^2), el coeficiente de variación de regresión ($CV_{y/x}$), el intervalo de confianza para la pendiente ($IC(\beta_1)$) y el intervalo de confianza para la ordenada en el origen ($IC(\beta_0)$). Se debe realizar la gráfica de cantidad adicionada (x) contra la cantidad recuperada (y) e incluir la ecuación de la recta, la línea de mejor ajuste y el coeficiente de determinación. Los criterios de aceptación son:

- $IC(\beta_1)$ no debe ser cero (0)
- $r^2 \geq 0,98$. Si $r^2 \leq 0,98$ no debe existir falta de ajuste del modelo lineal, esto es comprobado a través del cálculo de la F de Fisher donde la regla de decisión indica que si el F calculado es mayor al F de la tabla de distribución de Fisher para un nivel de confianza especificado (generalmente 95 %), el modelo lineal estadísticamente no es apropiado, en caso contrario si el F calculado es menor al F tabulado el modelo lineal es estadísticamente apropiado y por tal razón el resultado es aceptado como satisfactorio.
- $CV_{y/x}$ no debe ser mayor a 8 %. (CIPAM, 2004)

Generalmente es aceptado que el porcentaje de recuperación sea mayor al 50 %. Muchas compañías aceptan valores mayores al 75 % sin realizar ninguna investigación sobre la obtención de este valor, sin embargo algunas investigaciones y optimización de posibles situaciones serán requeridas con porcentajes de recuperación entre 50 y 75 %. Resultados menores de 50 % de

recuperación pueden ser aceptados si se demuestra que, por optimización del método, no se incrementa el porcentaje de recuperación. (Brewer, 2007)

Procedimientos de limpieza de equipos y áreas de fabricación de esteroides

Concluidas las fases previas a la validación del proceso de limpieza se procedió a la validación de la misma. En la empresa donde se realizó el estudio existen dos tipos de limpieza para los equipos y áreas de producción de esteroides, ambas son procesos manuales ejecutados por un operador, la primera se emplea cuando se fabrican productos similares o de la misma familia y se denomina limpieza sencilla u ordinaria, y la segunda es una limpieza radical que es cuando se van a fabricar otra familia de productos, luego de la fabricación de productos esteroideos, este proceso es el que será sometido al estudio de validación.

El proceso de limpieza radical en esta empresa consta de dos fases, a diferencia de la limpieza sencilla que sólo consta de una. La fase inicial de la limpieza radical, es la limpieza sencilla, que incluye actividades de enjuague y limpieza con detergente. El detergente empleado es el ácido fenil sulfónico lineal (Premix[®]), que es un ácido orgánico fuerte, obtenido del proceso de sulfonación de un alquilbenceno, es un agente tensoactivo aniónico biodegradable, ampliamente empleado con la finalidad de disminuir la tensión superficial del agua e incrementar así su poder de limpieza. Presenta como ventajas un gran desempeño como removedor de sucio, excelente solubilidad a bajas temperaturas. La siguiente fase del proceso de limpieza radical es la

desactivación, que tiene como objetivo descomponer los residuos de esteroides y para la cual se emplea el hipoclorito de sodio por su acción oxidante frente a éste tipo de moléculas. Por último para verificar que el proceso de limpieza fue efectivo se emplea un método analítico por HPLC para la determinación de las trazas de esteroides.

El presente estudio, tuvo como objeto demostrar que los procedimientos de limpieza radical de esteroides en equipos y áreas donde se fabrican varias familias de productos, son efectivos y permiten obtener productos de calidad, con un riesgo controlado de sufrir contaminación cruzada, por tal razón se realizó la validación de dichos procedimientos de limpieza para asegurar que no hay riesgos para el producto siguiente y para el paciente. Como se comentó anteriormente este estudio tiene el alcance de demostrar la efectividad del proceso de limpieza para la eliminación de residuos químicos (esteroides).

OBJETIVOS

1. Objetivo general

Validar el procedimiento de limpieza de un área de fabricación de esteroides inyectables.

2. Objetivos específicos

- Evaluar la efectividad del procedimiento de limpieza actual en un área de producción de inyectables.
- Calcular el límite de residuo de principio activo.
- Seleccionar el peor de los casos y establecer el límite de residuo de principio activo permitido para la fabricación del resto de los productos.
- Aplicar el método analítico más adecuado para la determinación de trazas de esteroides.
- Validar el procedimiento de limpieza de las instalaciones y equipos de fabricación de esteroides.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para la validación del proceso de limpieza de una planta de producción de esteroides inyectables se escogió el peor caso entre el fosfato sódico de dexametasona y el hemisuccinato sódico de hidrocortisona, resultando ser el producto más crítico el fosfato sódico de dexametasona tomando en consideración el límite de residuo calculado y su mayor frecuencia de fabricación, tal y como se muestra en los resultados.

Una vez seleccionado el peor caso se evaluaron los procedimientos de limpieza y desactivación de dexametasona en equipos y áreas, en las cuales se fabrican productos de diferentes familias de principios activos. En el caso de los equipos se seleccionó un tanque de preparación, por tener una mayor superficie de contacto con el producto, y para las áreas se seleccionó la de elaboración, ya que en ella se produce la mayor exposición al residuo seleccionado.

1. Limpieza de equipos

La limpieza del tanque se realizó según el POE “Limpieza de los tanques de elaboración, filtrado y recolección” y la desactivación según el POE “Desactivación de residuos en equipos de elaboración y filtrado” que son descritos en los Anexos I y II respectivamente.

El proceso de limpieza de equipos se realizó en un tanque cilíndrico de 200 L utilizando como detergente una solución del ácido fenil sulfónico lineal (Premix[®]) al 2 %. Como solución desactivante de productos esteroideos se empleó hipoclorito de sodio al 0,02 %. Para la ejecución de la limpieza se

usaron paños de poliéster que no desprenden partículas (Berkshire®). Para evaluar la eliminación del desactivante se determinó el pH, utilizando cintas indicadoras universales pH 0 - 14 (Merck®). Como implementos de seguridad el operador usó guantes de látex, lentes protectores y bata.

Para la limpieza del equipo, el operador abre la válvula de salida del tanque y realiza un enjuague con agua destilada para eliminar la mayor cantidad de producto. Luego cierra la válvula de salida del tanque y agrega dos litros de la solución detergente y con un paño realiza la limpieza manual. Posteriormente se realiza el enjuague con agua destilada, por último se procede a la desactivación de los residuos de dexametasona, que pudieran haber quedado en la superficie interna del tanque, empleando un paño impregnado de solución desactivante, la cual se pasa por toda la superficie interna del tanque, incluyendo la cara interna de la tapa y se deja en contacto por veinte minutos. Concluido el tiempo de acción se procede a realizar los últimos enjuagues del tanque con agua destilada y en el último enjuague se verifica la ausencia de trazas del desactivante, determinando el pH, que se debe encontrar dentro del rango de 5 - 7.

2. Limpieza de áreas

La limpieza del área se realizó según el POE “Limpieza del Área de Elaboración de Inyectables Esteroides” y la desactivación según POE “Desactivación de residuos en el área de elaboración” que son descritos en los Anexos III y IV respectivamente.

El proceso de limpieza de áreas se realizó en un área de elaboración clase ISO 7, para la ejecución de la limpieza en seco se utilizó una aspiradora (Goodway® Modelo EV-30H), y para la limpieza húmeda se utilizó una solución acuosa del detergente (Premix®) al 0,2 % e hipoclorito de sodio al 0,01 %, como solución desactivante de productos esteroideos se empleó el hipoclorito de sodio al 0,02 %, se usó un carro mopeador, un lampazo tipo esponja y paños de poliéster que no desprenden partículas (Berkshire®). Como implementos de seguridad el operador usó guantes de goma, lentes protectores y botas anti-resbalantes.

El operador inicia con la limpieza en seco aspirando las lámparas, las rejillas, las superficies lisas del techo, las paredes, los toma corrientes, las rejillas de extracción y el piso. Seguidamente agrega en uno de los compartimientos del carro mopeador la solución de limpieza y en el otro compartimiento agua destilada y con la ayuda de un lampazo tipo esponja y/o con un paño que no desprende partículas procede a realizar la limpieza del techo y las paredes según lo descrito en el Anexo III. Finalizada la limpieza se realiza el enjuague de las superficies, colocando nuevas porciones de agua destilada en cada uno de los compartimientos del carro mopeador y con la ayuda del lampazo con esponja y un paño que no desprende partículas se realiza la remoción del agente de limpieza de las superficies, luego se cambia el agua destilada de los contenedores del carro mopeador y se repite el proceso de enjuague.

Para la limpieza del piso el procedimiento es similar al de techos y paredes, se utiliza un lampazo tipo esponja se procede a realizar la limpieza del piso según se describe en el Anexo III. Finalizada la limpieza se realiza el enjuague de las

superficies colocando nuevas porciones de agua destilada en cada uno de los compartimientos del carro mopeador y con la ayuda del lampazo con esponja se realiza la remoción del agente de limpieza de las superficies, luego se cambia el agua destilada de los contenedores del carro mopeador y se repite el proceso de enjuague tres veces.

Por último se realiza la desactivación de los residuos de esteroides que pudieron haber quedado en la superficie de las áreas y dependiendo de la zona a desactivar se utiliza el lampazo con esponja o los paños que no desprenden partículas según lo descrito en el Anexo IV. El operador procede a impregnar todas las superficies del área (techo, paredes y piso) con la solución desactivante, la deja actuar durante veinte minutos y luego la elimina mediante tres enjuagues con agua destilada.

3. Evaluación de la efectividad del proceso de limpieza

3.1. Equipos

La evaluación de la efectividad del proceso de limpieza se realizó según el POE “Determinación de trazas de esteroides en equipos” descrito en el Anexo V. Se realizó la inspección visual, luego se procedió a realizar el muestreo de las superficies internas del tanque, utilizando el método del enjuague, para lo cual, se hace pasar agua destilada por toda la superficie interna del tanque incluyendo la cara interna de la tapa, hasta recolectarla con una jarra directamente de la válvula de salida del tanque, y se determinan las trazas del fosfato sódico de dexametasona mediante HPLC.

3.2. Áreas

La evaluación de la efectividad del proceso de limpieza se realizó según el POE “Determinación de trazas de esteroides, antibióticos y sulfas en materiales, máquinas, equipos y áreas” descrito en el Anexo VI. Se realizó la inspección visual, posteriormente se realizó el muestreo de las superficies de las áreas (pared, piso, techo y mesón), utilizando el método del hisopo, para lo cual se emplearon hisopos con cabezal de poliéster de 0,25” X 0,8” (Contec®) con mango antiestático de polipropileno con una longitud de 15 cm, colocados en tubos de ensayo. La superficie muestreada en cada punto fue de 25 cm², utilizando plantillas de acero inoxidable, se frotó el hisopo como se muestra en el esquema del Anexo VI para cubrir toda la superficie a muestrear. Posteriormente se le agregó agua destilada, se colocó en el ultrasonido por diez minutos y se determinaron las trazas del fosfato sódico de dexametasona mediante HPLC.

4. Determinación de trazas de dexametasona por HPLC

Se seleccionó el método analítico descrito en la USP 31 (2008) para productos inyectables, éste fue validado para las condiciones y límites de residuos del fosfato sódico de dexametasona establecidos para la validación de limpieza. El método fue modificado en varios aspectos: las diluciones de los patrones fueron realizadas con agua destilada en vez de fase móvil, teniendo en consideración que se trata de una sal soluble en agua y de esta manera se trabajarían los patrones en condiciones similares a las muestras, asimismo se disminuye el consumo de reactivos, la concentración del patrón fue de 0,5 µg/mL (según el

Límite de Residuo Calculado) y las inyecciones fueron de 100 µL en vez de 20 µL, con el objeto de aumentar la señal cromatográfica en las concentraciones de trabajo.

4.1. Reactivos

Los reactivos utilizados fueron fosfato monobásico de potasio anhidro grado reactivo, metanol grado HPLC, agua destilada filtrada por membrana hidrofílica (Pall[®]) con una porosidad de 0,45 µm.

4.2. Fase Móvil

Se preparó una solución acuosa de fosfato monobásico de potasio 0,01 M, posteriormente esta solución se mezcló a partes iguales (1:1) con metanol grado HPLC, por último se filtró, a través de un filtro para solventes orgánicos de poliamida de 0,45 µm (Sartolon[®]) y se recolectó el filtrado en un envase de color ámbar.

4.3. Patrones

Se utilizó como patrón secundario materia prima de fosfato sódico de dexametasona, lote 00112/009010, potencia 83,02% en base húmeda, estandarizado contra un patrón USP, Lote KOE275, potencia 99,60 %. El patrón secundario es almacenado en nevera y antes de su uso debe acondicionarse a temperatura ambiente.

Se preparó el patrón de fosfato sódico de dexametasona a una concentración de 1 µg/mL en agua destilada, de allí se tomó una alícuota para preparar un patrón de 0,5 µg/mL equivalente al límite de residuo permitido.

4.4. Muestras

Las muestras provenientes del tanque fueron filtradas, a través de filtros hidrofílicos de polivinil fluoruro de 0,45 µm (PALL®) y recolectadas en los viales del equipo HPLC.

A las muestras provenientes de las superficies de las áreas (hisopos en tubos de ensayo) se le agregaron 10 mL de agua destilada, luego fueron colocadas en el ultrasonido (BRANSON® modelo B1200R) por diez minutos para favorecer la extracción de las trazas contenidas en el hisopo y por último filtradas, mediante filtros hidrofílicos de polivinil fluoruro de 0,45 µm (PALL®) y recolectadas en los viales del equipo HPLC para proceder a su inyección.

Para validar el proceso de limpieza las muestras fueron tomadas luego de la fabricación y posterior ejecución del proceso de limpieza de tres lotes de producto que contiene fosfato sódico de dexametasona, cada muestra tomada fue inyectada tres veces en el equipo HPLC para la determinación de las trazas del producto.

4.5. Equipos

Para la determinación de las trazas del fosfato sódico de dexametasona se empleó un equipo cromatográfico de alta resolución HPLC Alliance 2695

(Waters®) previamente calificado, con inyector automático, detector con arreglo de fotodiodo (Waters® 2996), acoplado a una computadora con el programa EMPOWER (Waters®) para el procesamiento de datos, una columna L1: C-18 3,9 x 150 mm 5 µm (Symmetry®).

El cálculo utilizado para la determinación de las trazas viene dado por la siguiente fórmula:

$$\text{Concentración de trazas} = \frac{AM \times CP}{AP} \times FR$$

AM: Área de la muestra

AP: Área del patrón

CP: Concentración del patrón

FR: Factor de corrección relacionado con el porcentaje de recuperación, que se presenta en resultados.

4.6. Condiciones Cromatográficas

El método analítico sigue un sistema isocrático, longitud de onda: 254 nm, temperatura de la columna: 35 ± 1 °C, flujo: 1,6 mL/min, volumen de inyección: 100 µL, fase móvil: solución acuosa de fosfato monobásico de potasio 0,01 M y metanol grado HPLC (1:1).

5. Determinación de la eficiencia del método de muestreo (Exactitud)

Previo a la realización de la validación del proceso de limpieza se procedió a determinar la eficiencia del muestreo o ensayo de determinación del porcentaje de recuperación, con el objetivo de establecer el factor de corrección para los cálculos de las determinaciones analíticas de las trazas del fosfato sódico de dexametasona, como lo señala LeBlanc (1998) y CIPAM (2004). Este ensayo fue ejecutado para el método de muestreo por enjuague y por hisopo.

En el caso del muestreo por enjuague se determinó el volumen mínimo necesario para lograr el mayor arrastre de la sustancia contaminante de las superficies en estudio. Para este ensayo se preparó un patrón de dexametasona de 10 $\mu\text{g/mL}$ y con la ayuda de una micropipeta se agregaron 250 μL sobre la superficie de un *coupon* de acero inoxidable de 25 cm^2 , se esparcieron y se dejaron secar. Una vez seco se realizó el muestreo por enjuague utilizando pipetas volumétricas para cada volumen a evaluar. El muestreo fue realizado utilizando volúmenes de enjuague desde 1 mL hasta 5 mL y con el fin de comparar los resultados el volumen final de la muestra siempre fue de 5 mL, para obtener concentraciones cercanas a 0,5 $\mu\text{g/mL}$. Por cada volumen de enjuague evaluado se contaminaron tres *coupons* y por cada *coupon* se realizaron tres inyecciones en el equipo HPLC. Se procedió a calcular el porcentaje de recuperación para cada volumen evaluado comparando la concentración obtenida contra la añadida a cada *coupon*, este porcentaje debe ser mayor a 70% según el criterio establecido por la empresa para el estudio, tomando en consideración lo descrito por Brewer (2007), también se tomó como criterio un coeficiente de variación menor a 8% según lo descrito por CIPAM (2004), para garantizar que los resultados son reproducibles.

Una vez determinado el volumen óptimo de enjuague se procedió a realizar el ensayo de recuperación, según la ICH (1996) se deben realizar un mínimo de nueve determinaciones sobre un mínimo de tres concentraciones ubicadas dentro del rango de validación del método analítico (0,3 a 0,7 $\mu\text{g/mL}$). En este caso se trabajó con tres concentraciones de 0,4; 0,5 y 0,6 $\mu\text{g/mL}$. Cada

concentración de residuo fue evaluada por triplicado, contaminando tres *coupones* por cada concentración a evaluar, por cada *coupon* se realizaron tres inyecciones en el equipo HPLC. Para proceder con la contaminación de los *coupones* se preparó una solución madre de fosfato sódico de dexametasona de 100 µg/mL, de esta solución se realizó una dilución para obtener una concentración de 40 µg/mL, una para obtener una concentración de 50 µg/mL y otra para obtener una concentración de 60 µg/mL. De cada una de estas soluciones se tomó 100 µL para contaminar los *coupones* (tres *coupones* por cada solución).

Luego que los *coupones* se contaminaron se dejaron secar y posteriormente se realizó el muestreo por enjuague con 2 mL de agua destilada como se describe en el anexo V y se completó el volumen hasta 10 mL para obtener las concentraciones de 0,4, 0,5 y 0,6 µg/mL. Cada muestra fue filtrada, a través de filtros hidrofílicos de polivinil fluoruro de 0,45 µm (PALL®) y recolectada en los viales del equipo HPLC para proceder a su cuantificación. En el caso del ensayo de recuperación por el método del hisopo se emplearon los hisopos con cabezal de poliéster descritos en el punto 3.2, se trabajó de manera similar al ensayo del enjuague, a diferencia que se aplicó el método de muestreo según lo descrito en el Anexo VI, los hisopos fueron colocados en tubos de ensayo y se les agregó 10 mL de agua destilada, se colocaron en el ultrasonido (BRANSON® modelo B1200R) por diez minutos, por último el contenido de cada tubo de ensayo fue filtrado, a través de filtros hidrofílicos de polivinil fluoruro de

0,45 μm (PALL[®]) y recolectados en los viales del equipo HPLC para proceder a su cuantificación.

Para el análisis de los resultados se calculó la relación cantidad añadida vs cantidad recuperada. Utilizando el método de estimación de mínimos cuadrados se calculó el valor de la pendiente (b_1), la ordenada en el origen (b_0), el coeficiente de determinación r^2 , el coeficiente de variación de regresión ($CV_{y/x}$). Se realizó la gráfica de cantidad adicionada (x) vs la cantidad recuperada (y), se incluyó la ecuación de la recta, la línea de mejor ajuste y el coeficiente de determinación. (CIPAM, 2004)

6. Análisis estadístico

Se utilizó el programa Microsoft Excel (Microsoft[®]), para realizar el análisis de los datos, la estadística descriptiva, el análisis de regresión y la distribución F de Fisher que sustentan esta validación.

Para proceder con el cálculo de F se emplearon las siguientes ecuaciones:

Grados de libertad del error de regresión (g_{ler}):

$$g_{ler} = n - 2$$

n: número de mediciones

Grados de libertad del error puro (g_{lep}):

$$g_{lep} = t (r - 1)$$

t: número de niveles de cantidad adicionada de residuo
r: número de réplicas de cada nivel de cantidad adicionada

Grados de libertad de la falta de ajuste (g_{lfa}):

$$g_{lfa} = g_{lep} - g_{ler}$$

Suma de cuadrados del error de regresión (SCer):

$$SCer = \sum y^2 - b1 (\sum xy) - b0 (\sum y)$$

y: cantidad recuperada
x: cantidad adicionada
b1: es la pendiente de la recta

Suma de cuadrados de error puro (SCep):

$$SCep = \sum y^2 - (\sum y)^2 / r$$

Suma de cuadrados de falta de ajuste (SCfa):

$$SCfa = SCer - SCep$$

Media de cuadrados de falta de ajuste (MCfa):

$$MCfa = SCfa / glfa$$

Media de cuadrados del error puro (MCep):

$$MCep = SCep / glep$$

F calculada de falta de ajuste (Fcal):

$$Fcal = MCfa / MCep$$

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para la validación del proceso de limpieza de la línea de producción seleccionada se realizaron los cálculos para determinar el peor caso, que fue el fosfato sódico de dexametasona, que al compararse con el hemisuccinato sódico de hidrocortisona presentó un límite menor de aceptación de residuo (0,5 µg/mL). La Tabla III muestra los resultados obtenidos.

Tabla III. Límites de aceptación de residuos de esteroides

Producto	Dosis Máxima (mg)	Cantidad de principio Activo por lote (g)	Tamaño de lote (kg)	Superficie de equipos compartida (cm ²)	Factor de seguridad	Límite calculado según CIPAM (µg/mL)	Límite calculado según LeBlanc (µg/mL)
Caso 1 fosfato sódico de dexametasona. Rango terapéutico: 0,5 – 24 mg/día¹							
Famotidina	40 ¹	399	76,45	48869,76	0,0001	0,63	4,89
Ketoprofeno	300 ²	2889	70,13	48869,76	0,0001	0,60	0,60
Tenoxicam	20 ²	315	30,76	48869,76	0,0001	0,99	3,93
Vitamina B-12	5 ¹	517,5	90,80	48869,76	0,0001	6,49	46,45
Sulfato de cobre	3,5 ²	196	100,10	48869,76	0,0001	3,51	73,15
Clorhidrato de procaína	1000 ¹	8000	401,88	48869,76	0,0001	0,50	1,03
Caso 2 hemisuccinato sódico de hidrocortisona. Rango terapéutico: 100 – 8000 mg/día¹							
Famotidina	40 ¹	399	76,45	48869,76	0,0001	103,03	977,82
Ketoprofeno	300 ²	2889	70,13	48869,76	0,0001	99,47	119,59
Tenoxicam	20 ²	315	30,76	48869,76	0,0001	162,67	786,76
Vitamina B-12	5 ¹	517,5	90,80	48869,76	0,0001	2144,35	743208,07
Sulfato de cobre	3,5 ²	196	100,10	48869,76	0,0001	630,60	14629,26
Clorhidrato de procaína	1000 ¹	8000	401,88	48869,76	0,0001	90,09	205,59

1. (Trissel, 1990)

2. (Vademecum, 2002)

Posteriormente se realizaron los ensayos de validación del método analítico por HPLC para la determinación de las trazas del fosfato sódico de dexametasona, seguidamente se determinó la eficiencia de los métodos de muestreo utilizados (enjuague e hisopo) y se determinó el porcentaje de recuperación de cada método, se realizó una prueba de simulación del procedimiento de limpieza utilizando *coupones*, los cuales fueron contaminados con el producto que contiene fosfato sódico de dexametasona, con el fin de determinar el tiempo

máximo que el equipo puede permanecer sucio antes de ejecutar el proceso de limpieza, sin que se vea afectada la efectividad de la misma. Luego de estos ensayos se aplicaron los procedimientos de limpieza al tanque de 200 L y al área de elaboración, posterior a la fabricación de tres lotes del producto que contiene fosfato sódico de dexametasona. Para evaluar la efectividad del proceso de limpieza se tomaron muestras y se determinaron las trazas de fosfato sódico de dexametasona, a través del método analítico por HPLC. La determinación de los residuos microbiológicos no están dentro del alcance de este estudio.

1. Validación del método analítico para la determinación de trazas de fosfato sódico de dexametasona

Tomando como base el límite de residuo calculado, se procedió a realizar algunas modificaciones del método analítico para la determinación del fosfato sódico de dexametasona inyectable, descrito en la USP 31 (2008), con el fin de determinar si podría usarse para la determinación de trazas. Las modificaciones consistieron en disolver el patrón en agua destilada en vez de fase móvil, usar una concentración del patrón a 0,5 µg/mL en sustitución a los 80 µg/mL que señala la USP (2008), y aumentar el volumen de inyección de 20 µL a 100 µL.

1.1. Selectividad

Para determinar que no hay interferencia de los reactivos soluciones y materiales que pudieran estar presentes en las muestras a ser ensayadas, con la respuesta emitida por el fosfato sódico de dexametasona en el equipo HPLC

se inyectaron un *blanco del hisopo* de poliéster, un *blanco de coupons* (que además permitió conocer que los mismos se encontraban libres de contaminantes o producto), una *solución de hipoclorito de sodio*, la *fase móvil*, la mezcla del *patrón de fosfato sódico de dexametasona con un hisopo de poliéster*, la mezcla del *patrón de fosfato sódico de dexametasona con el hipoclorito de sodio* y por último la mezcla del *patrón con el hipoclorito y un hisopo de poliéster* y se compararon con el cromatograma del *patrón de fosfato sódico de dexametasona de 0,5 µg/mL*.

El *blanco del hisopo* se preparó colocando un hisopo de poliéster (Contec®) en un tubo de ensayo con 10 mL de agua destilada, sometiéndolo al ultrasonido durante diez minutos; el *blanco de coupons* consistió en realizar un enjuague de los coupons con agua destilada; para la *solución de hipoclorito de sodio* se inyectó una solución de una concentración aproximada a 0,002 %; la *fase móvil* constituida por fosfato monobásico de potasio 0,01 M y metanol grado HPLC (1:1); la mezcla del *patrón con el hisopo* se realizó en un tubo de ensayo que contenía 10 mL del patrón de fosfato sódico de dexametasona a 0,5 µg/mL y se le colocó un hisopo de poliéster y fue sometido diez minutos al ultrasonido; la mezcla del *patrón con el hipoclorito de sodio* consistió en mezclar 1 mL de un patrón de fosfato sódico de dexametasona de una concentración de 5 µg/mL con 1 mL de la solución de hipoclorito de sodio al 0,02 % y completado con agua destilada hasta 10 mL; por último se realizó la *mezcla del patrón con el hipoclorito de sodio y un hisopo de poliéster*, la cual consistió en mezclar 1 mL de un patrón de fosfato sódico de dexametasona de una concentración de 5 µg/mL con 1 mL de la solución de hipoclorito de sodio al 0,02 %, se completó

con agua destilada hasta 10 mL, se le incorporó un hisopo de poliéster y se colocó en el ultrasonido por diez minutos. Las Figuras 1A, 1B y 1C muestran los cromatogramas obtenidos y los espectros de absorción característicos.

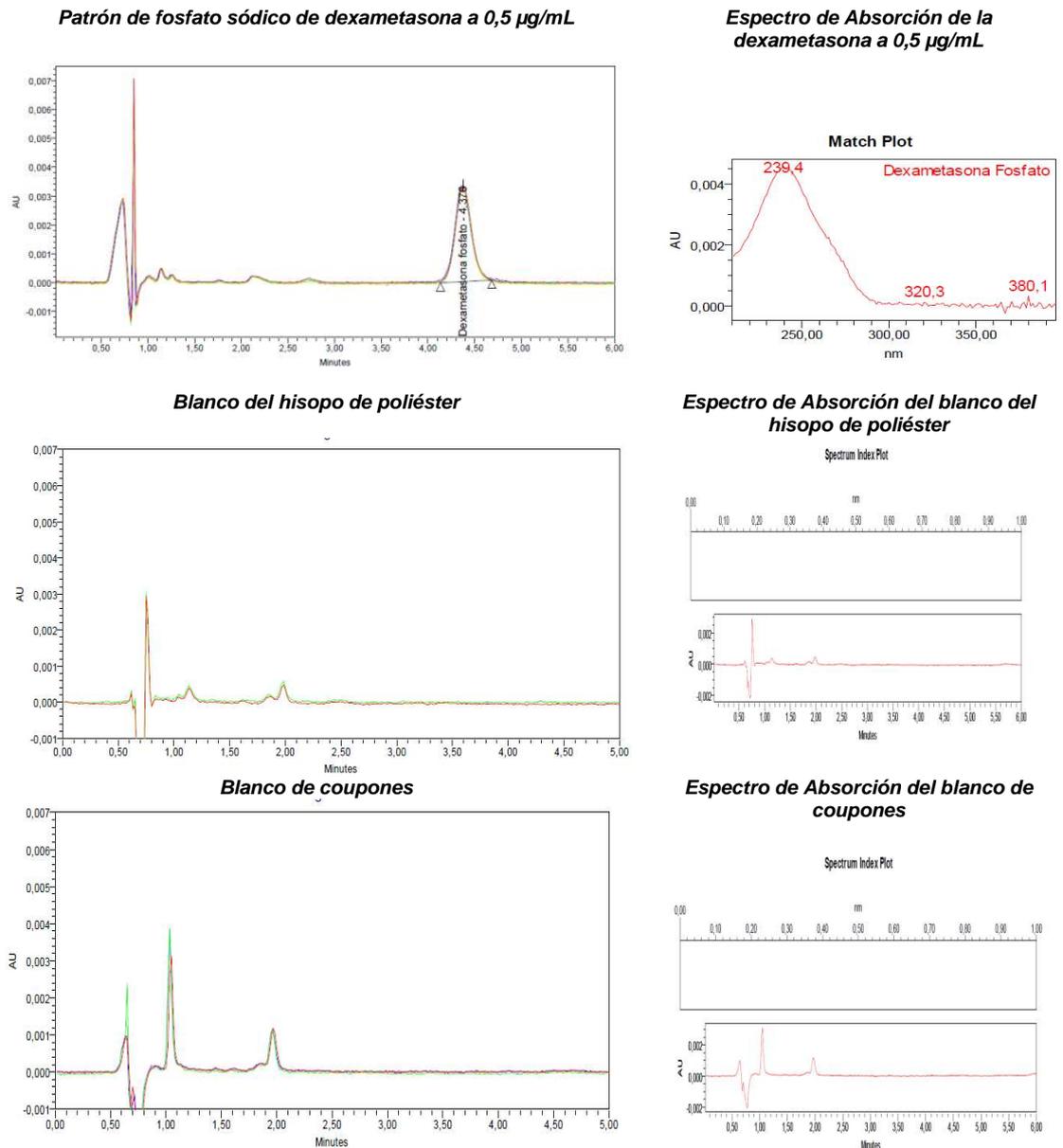
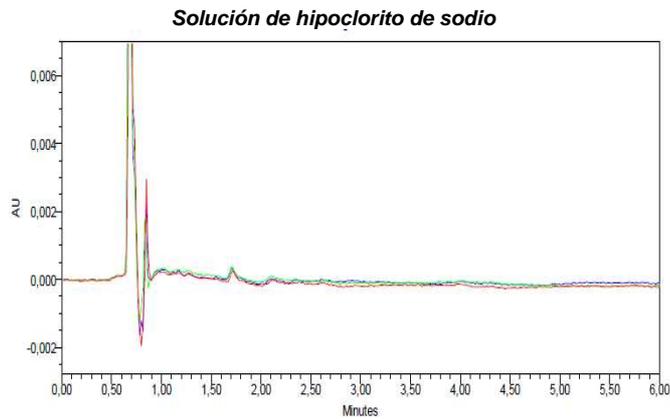
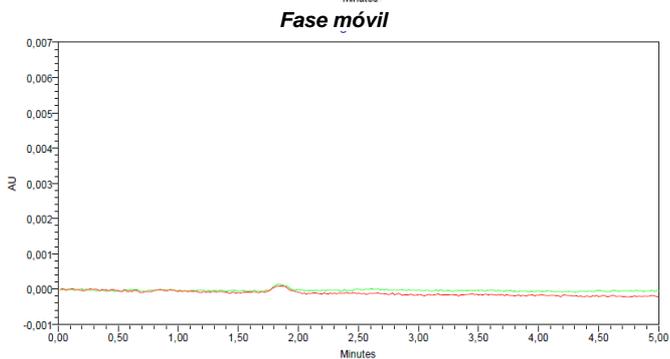
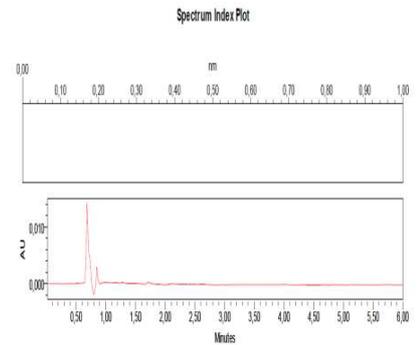


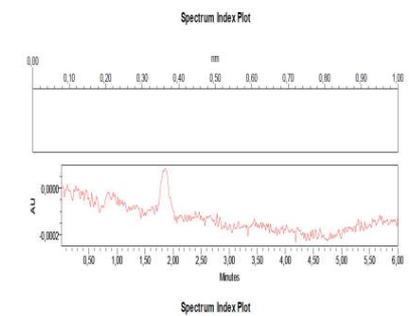
Figura 1A. Cromatogramas y espectros de absorción del ensayo de selectividad: *patrón del fosfato sódico de dexametasona a 0,5 µg/mL, blanco del hisopo, blanco de coupons.*



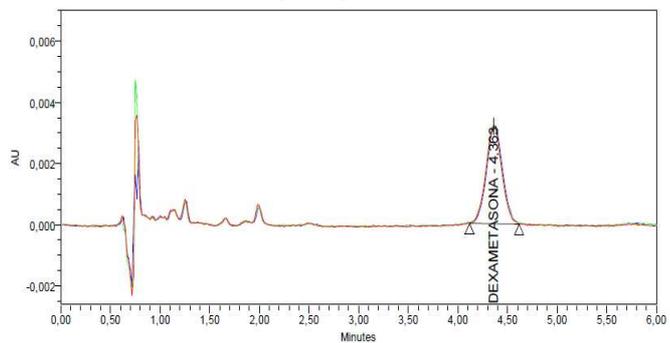
Espectro de Absorción solución de hipoclorito de sodio



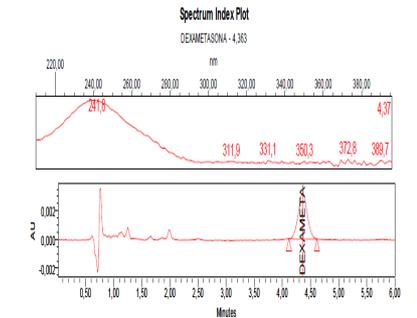
Espectro de Absorción fase móvil



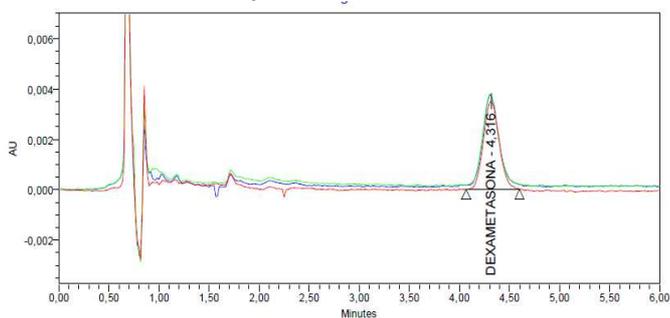
Patrón de fosfato sódico de dexametasona de 0,5 µg/mL con hisopo de poliéster



Espectro de Absorción del patrón de fosfato sódico de dexametasona de 0,5 µg/mL con hisopo de poliéster



Patrón de fosfato sódico de dexametasona de 0,5 µg/mL con hipoclorito de sodio



Espectro de Absorción del patrón de fosfato sódico de dexametasona de 0,5 µg/mL con hipoclorito de sodio

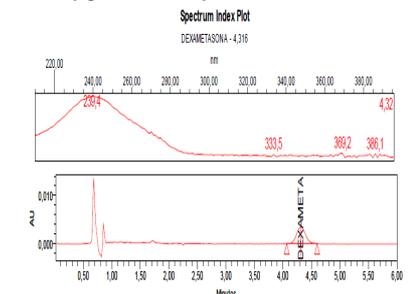


Figura 1B. Cromatogramas y espectros de absorción del ensayo de selectividad: solución de hipoclorito de sodio, fase móvil, patrón de fosfato sódico de dexametasona de 0,5 µg/mL con hisopo de poliéster, patrón de fosfato sódico de dexametasona de 0,5 µg/mL con hipoclorito de sodio.

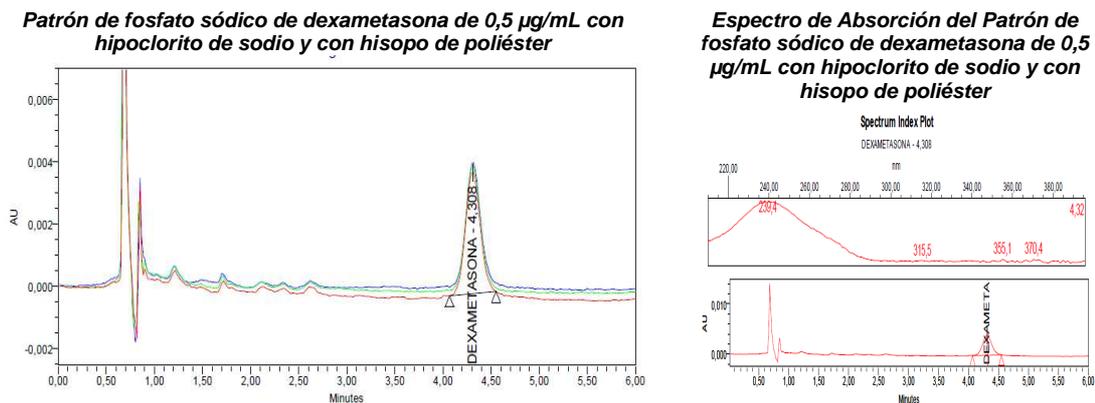


Figura 1C. Cromatograma y espectro de absorción del ensayo de selectividad: patrón de fosfato sódico de dexametasona de 0,5 µg/mL con hipoclorito de sodio y con hisopo de poliéster.

El cromatograma del *patrón de fosfato sódico de dexametasona a 0,5 µg/mL* mostrado en la figura 1A presenta un pico en un tiempo de retención alrededor de 4,3 min con un espectro de absorción característico para dicho patrón, el resto de los cromatogramas correspondientes a los reactivos y materiales no presentan respuesta en dicho tiempo, lo cual se ratifica en las mezclas del *patrón con el hisopo de poliéster y el hipoclorito de sodio* donde se presenta un pico sin interferentes y un espectro de absorción que se corresponde con el del patrón de 0,5 µg/mL lo que indica la especificidad de éste método. De esta manera queda demostrado que el método es selectivo para el fosfato sódico de dexametasona y puede ser empleado para la determinación del mismo, en muestras provenientes de la evaluación de los procesos de limpieza.

1.2. Aptitud del sistema

La aptitud del sistema permite verificar que la resolución y la reproducibilidad del sistema cromatográfico son adecuadas, para ello se realizaron seis inyecciones consecutivas del patrón de fosfato sódico de dexametasona a

una concentración de 0,5 µg/mL, para determinar que el sistema es apto para la determinación de las trazas de dexametasona. Según la USP 31 (2008) el coeficiente de variación para este ensayo debe ser menor o igual al 2 %. La Figura 2 muestra el cromatograma obtenido.

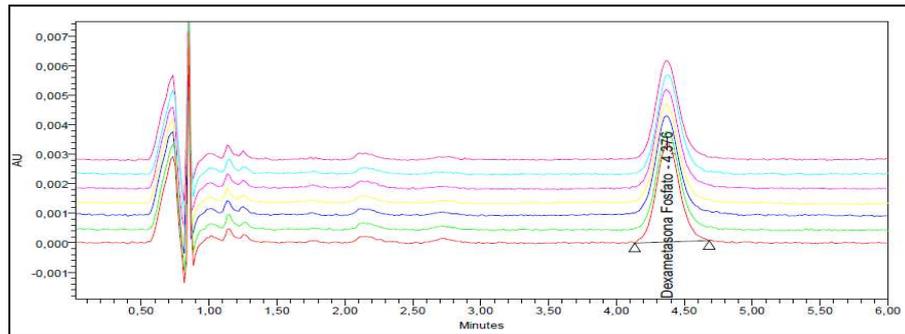


Figura 2. Cromatograma patrón de fosfato sódico de dexametasona a una concentración de 0,5 µg/mL

La Tabla IV muestra los reportes y los resultados del equipo HPLC para la aptitud del sistema del patrón de fosfato sódico de dexametasona a 0,5 µg/mL.

Tabla IV. Reporte del equipo HPLC y cálculos de los promedios de los parámetros cromatográficos

Tabla de Resultados										
Name: Dexametasona Fosfato										
	Sample Name	Vial	Inj	Name	RT	Area	Amount	Units	Analista	Columna
1	Patron Decobel 0,50 ppm	4	1	Dexametasona Fosfato	4,38	40735	0,5023	ppm		Symmetry C-18
2	Patron Decobel 0,50 ppm	4	2	Dexametasona Fosfato	4,38	39615	0,5023	ppm		Symmetry C-18
3	Patron Decobel 0,50 ppm	4	3	Dexametasona Fosfato	4,37	39703	0,5023	ppm		Symmetry C-18
4	Patron Decobel 0,50 ppm	4	4	Dexametasona Fosfato	4,37	40247	0,5023	ppm		Symmetry C-18
5	Patron Decobel 0,50 ppm	4	5	Dexametasona Fosfato	4,37	39438	0,5023	ppm		Symmetry C-18
6	Patron Decobel 0,50 ppm	4	6	Dexametasona Fosfato	4,38	39691	0,5023	ppm		Symmetry C-18

	SampleName	Injection	USP Plate Count	USP Tailing	K Prime
1	Patron Decobel 0,50 ppm	1	3,096424e+003	1,090635e+000	3,375803e+000
2	Patron Decobel 0,50 ppm	2	2,917074e+003	1,090987e+000	3,375923e+000
3	Patron Decobel 0,50 ppm	3	3,142671e+003	1,122480e+000	3,369009e+000
4	Patron Decobel 0,50 ppm	4	3,228344e+003	1,070739e+000	3,369389e+000
5	Patron Decobel 0,50 ppm	5	2,986169e+003	1,105829e+000	3,370838e+000
6	Patron Decobel 0,50 ppm	6	3,127646e+003	1,129341e+000	3,377254e+000

Promedio del área	39904
Desviación estándar del área	488
Coeficiente de Variación del área (%)	1,22
Número promedio de Platos Teóricos	3083
Promedio del Factor de Capacidad K'	3,37
Promedio de la Asimetría del pico	1,10

El coeficiente de variación para las seis inyecciones del patrón de fosfato sódico de dexametasona de 0,5 µg/mL cumple con lo especificado (menor a 2%), lo que indica que se encuentra dentro de los límites para las respuestas emitidas por el equipo HPLC para un mismo patrón.

En relación a los parámetros cromatográficos se tiene que el número de platos teóricos es mayor a 2000 indicando que la columna es eficiente, debido a que a mayor número de platos teóricos aumenta el número de equilibrios presentes en la columna de una determinada longitud y por lo tanto existe mayor posibilidad de lograr la separación de los picos cromatográficos. El factor de capacidad, el cual expresa el grado de interacción del compuesto con la columna y está relacionado con el coeficiente de distribución en ambas fases, cumple ya que el valor obtenido se ubica entre 1 y 10, demostrando de esta forma que existe buena separación del pico de interés con el frente del solvente y esto favorece la selectividad del método. En relación al grado de simetría de los picos, el cual es importante ya que picos asimétricos pueden presentar problemas con la integración y llevar de acuerdo a su magnitud a errores considerables de cuantificación (Quattrochi, 1992), se obtuvo un valor de 1,10, para un pico simétrico el factor de asimetría es la unidad y este se incrementa a medida que la cola se hace más pronunciada, los valores ideales deben estar entre 0,8 - 1,5 (AEFI, 2000), en este caso el valor obtenido se encuentra dentro del rango especificado por lo que es considerado aceptable. Se concluye que el sistema es apto para las determinaciones de las trazas del fosfato sódico de dexametasona.

1.3. Linealidad y rango

Se prepararon cinco concentraciones del patrón fosfato sódico de dexametasona (0,3; 0,4; 0,5; 0,6; 0,7 $\mu\text{g/mL}$), cada concentración fue inyectada seis veces en el equipo HPLC. Se graficó el área bajo la curva del pico contra la concentración de fosfato de dexametasona. En la Figura 3 se presenta la ecuación de la recta y el coeficiente de determinación (R^2).

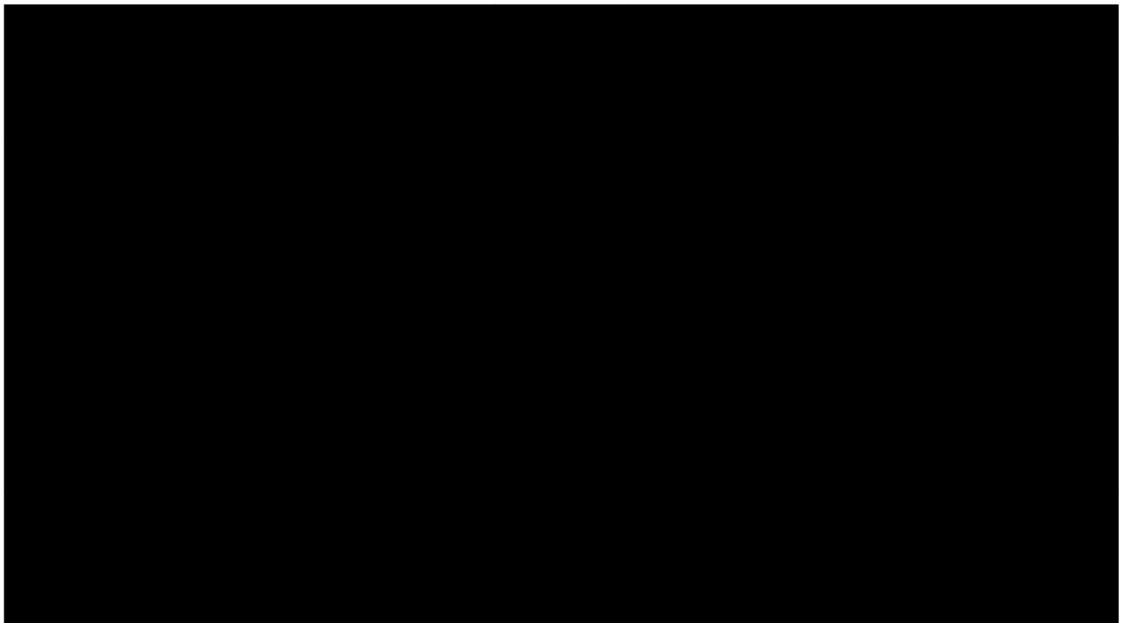


Figura 3. Linealidad del método para la determinación de las trazas del fosfato sódico de dexametasona

Se obtuvo que el método es lineal para el rango evaluado (0,3 – 0,7 $\mu\text{g/mL}$), con un coeficiente de correlación (R) de 0,99 y un coeficiente de determinación mayor a 0,98; lo que indica la relación lineal existente entre la concentración y la respuesta emitida por el equipo HPLC, cumpliendo así con el criterio de linealidad.

1.4. Precisión

Para determinar la precisión (repetibilidad y precisión intermedia), tres analistas en días diferentes en un periodo de ocho días, realizaron el ensayo en un rango de concentración de 0,3 a 0,7 µg/mL de fosfato sódico de dexametasona, cada concentración fue inyectada seis veces en el equipo HPLC, por cada uno de los analistas. Para la repetibilidad fue evaluado el coeficiente de variación de cada analista y para la precisión intermedia fueron comparados los coeficientes de variación de los tres analistas. En la Tabla V se observan los resultados de la repetibilidad y de la precisión intermedia.

Tabla V. Precisión

Concentración del patrón de fosfato sódico de dexametasona (µg/mL)	Analista 1 Repetibilidad Coeficiente de Variación (%)	Analista 2 Repetibilidad Coeficiente de Variación (%)	Analista 3 Repetibilidad Coeficiente de Variación (%)	Precisión intermedia Coeficiente de Variación (%)
0,3	2,47	1,67	1,02	1,72
0,4	1,70	0,79	1,45	1,32
0,5	0,76	2,00	1,04	1,27
0,6	0,54	0,90	0,38	0,61
0,7	0,86	0,83	1,27	0,99

Tanto para la repetibilidad como para la precisión intermedia los coeficientes de variación obtenidos se encontraron dentro del límite establecido (menor a 8% según AOAC, 2002), lo que indica que no existen diferencias estadísticamente significativas en los resultados obtenidos por cada uno de los analistas, bajo de las condiciones del ensayo.

1.5. Límite de detección y cuantificación

Se realizó un estudio preliminar para comprobar que el método era capaz de emitir respuestas medibles para el límite de residuo establecido. Para este ensayo se prepararon diferentes concentraciones de un patrón de fosfato

sódico de dexametasona en un rango entre 0,01 µg/mL y 2 µg/mL, cada concentración evaluada, fue inyectada por triplicado, en el equipo HPLC. Para cada concentración se calculó el coeficiente de variación. En la Tabla VI se muestran los resultados obtenidos.

Tabla VI. Determinación del límite de detección y cuantificación del método analítico para la determinación de trazas del fosfato sódico de dexametasona

Concentración de fosfato sódico de dexametasona (µg/mL)	Tiempo de Retención (TR) (min.)	Área bajo la curva	Promedio del área bajo la curva	Desviación estándar	Coefficiente de variación (%)
0,0102	3,93	NC	NC	NC	NC
	3,93	NC			
	3,93	NC			
0,0256	3,93	-	5575,50	1653,92	29,66
	3,95	6745			
	3,94	4406			
0,0512	3,94	7854	8172,00	282,73	3,46
	3,94	8267			
	3,95	8395			
0,1023	3,96	11610	12187,33	779,48	6,40
	3,95	11878			
	3,95	13074			
0,2047	3,95	20505	20395,33	506,48	2,48
	3,95	19843			
	3,95	20838			
0,5117	3,96	44669	45526,67	744,22	1,63
	3,95	46002			
	3,96	45909			
1,0233	3,95	86534	86277,67	257,51	0,30
	3,95	86280			
	3,95	86019			
2,0466	3,93	171101	171544,33	1149,98	0,67
	3,94	172850			
	3,93	170682			

NC: No cuantificable

Los resultados demuestran que a partir de 0,01 µg/mL se logra obtener una respuesta en el tiempo de retención del patrón de fosfato de desxametasona para este estudio (alrededor de 3,93 min), sin embargo no puede ser cuantificado por el equipo; a partir de 0,025 µg/mL se obtiene una lectura, pero con una alta desviación, obteniéndose un coeficiente de variación (29,66%), por encima de lo especificado (8%). A partir de la concentración de 0,05 µg/mL el equipo es capaz de registrar la lectura de todas las inyecciones y se obtiene un

coeficiente de variación menor al 8 %, conforme con lo esperado. La Figura 4 muestra algunos de los cromatogramas obtenidos.

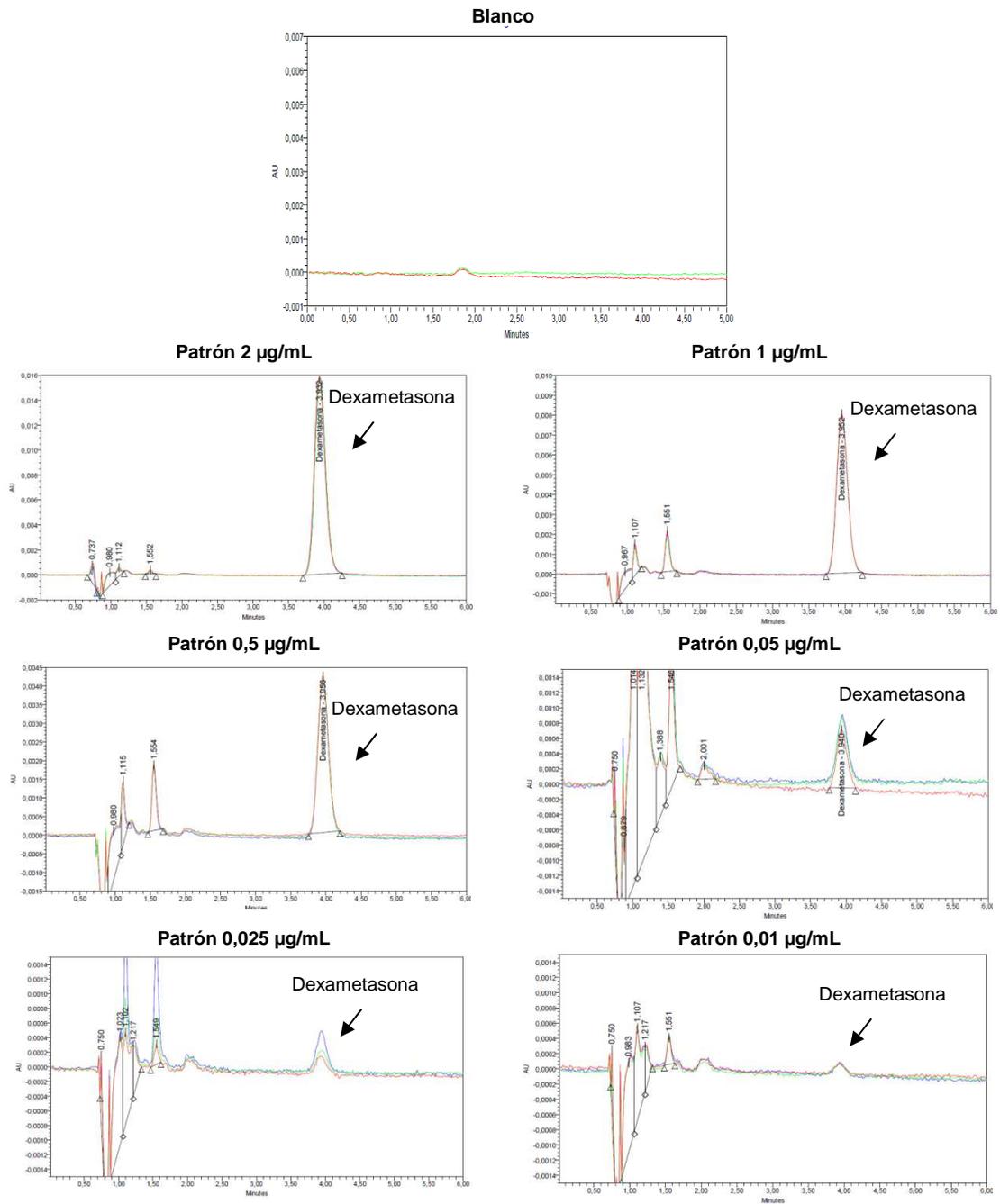


Figura 4. Cromatogramas de patrón de fosfato sódico de dexametasona a las concentraciones de 2, 1, 0,5, 0,05; 0,025; 0,01 µg/mL

Con esta prueba se pudo evidenciar que el método es capaz de cuantificar las trazas del fosfato sódico de dexametasona a partir de una concentración de 0,05 µg/mL, lo que indica que puede ser utilizado para la determinación de trazas de este estudio (límite de residuo 0,5 µg/mL). Los resultados obtenidos fueron comparados con los cálculos teóricos descritos por Miller (1993):

$$\text{Límite de detección} = \frac{3,3 \times DE *}{\text{sensibilidad} **}$$

$$\text{Límite de cuantificación} = \frac{10 \times DE *}{\text{sensibilidad} **}$$

*: desviación estándar;

** : pendiente de la recta

El límite de detección teórico fue de 0,018 µg/mL y el límite de cuantificación calculado fue de 0,055 µg/mL, presentando similitud con los valores obtenidos en el ensayo experimental. En muchas ocasiones no es necesario realizar el ensayo de forma experimental, éste solo es útil cuando las concentraciones del analito son muy bajas y es necesario comprobar que el método es capaz de tener un desempeño adecuado a esas concentraciones, como es en el caso de la determinación de trazas y de las impurezas.

2. Determinación de la eficiencia del método de muestreo (Exactitud)

La exactitud demuestra la proximidad entre los resultados de una prueba y el valor verdadero, es por ello que se realizó el ensayo de recuperación en *coupons* para el muestreo por el método del enjuague y por el método del

hisopo. En el caso del método del enjuague se determinó el volumen mínimo de agua destilada necesario para obtener un porcentaje de recuperación mayor al 70%, la Tabla VII presenta los resultados de este ensayo.

Tabla VII. Ensayo de determinación del volumen mínimo de enjuague usando *coupones*

Volumen de agua destilada para enjuague de <i>coupones</i> (mL)	Concentración adicionada de fosfato sódico de dexametasona en cada <i>coupon</i> (µg/mL)	Concentración recuperada de fosfato sódico de dexametasona en cada <i>coupon</i> (µg/mL)	Porcentaje de Recuperación (%)	Coficiente de Variación (%)
1	0,4566	0,3780	82,79	5,21
	0,4566	0,3992	87,44	
	0,4566	0,4196	91,89	
2	0,4566	0,4082	89,39	4,70
	0,4566	0,3778	82,74	
	0,4566	0,3756	82,26	
3	0,4566	0,4017	87,97	2,80
	0,4566	0,3806	83,35	
	0,4566	0,3966	86,86	
4	0,4566	0,4243	92,93	2,71
	0,4566	0,4020	88,05	
	0,4566	0,4151	90,92	
5	0,4566	0,4149	90,87	4,79
	0,4566	0,3771	82,58	
	0,4566	0,3996	87,52	

En todos los casos evaluados el porcentaje de recuperación fue mayor al criterio de aceptación (70%), con coeficientes de variación menores al 8 %, criterio de aceptación establecido para este tipo de ensayo. Con base a estos resultados se seleccionó para el estudio de recuperación un volumen de enjuague de 2 mL para 25 cm² de superficie, ya que se demostró que con este volumen los resultados fueron satisfactorios y no representan un volumen elevado para la recolección de la muestra, cuando se extrapola dicho volumen a los equipos de producción, evitando así incurrir en diluciones excesivas de las muestras.

Una vez determinado el volumen óptimo de enjuague se realizó el ensayo de recuperación en *coupones* para el método del enjuague, en la Tabla VIII se presentan los resultados obtenidos.

Tabla VIII. Ensayo de recuperación de fosfato sódico de dexametasona aplicando el método de muestreo por enjuague utilizando *coupones*

Concentración adicionada de fosfato sódico de dexametasona en cada <i>coupon</i> (µg/mL)	Concentración recuperada de fosfato sódico de dexametasona en cada <i>coupon</i> (µg/mL)	Porcentaje de recuperación (%)	Coefficiente de variación (%)
0,3959	0,3625	91,54	4,37
	0,3679	92,91	
	0,3737	94,38	
	0,3350	84,61	
	0,3491	88,16	
	0,3386	85,53	
	0,3805	96,11	
	0,3667	92,60	
0,4902	0,3674	92,80	1,66
	0,4425	90,27	
	0,4517	92,15	
	0,4507	91,95	
	0,4370	89,15	
	0,4405	89,86	
	0,4409	89,94	
	0,4305	87,81	
0,5827	0,4409	89,94	3,62
	0,4314	88,01	
	0,5625	96,53	
	0,5673	97,35	
	0,5685	97,56	
	0,5658	97,10	
	0,5595	96,02	
	0,5564	95,49	
0,5239	89,90		
0,5213	89,46		
	0,5279	90,60	

Para las tres concentraciones evaluadas los porcentajes de recuperación fueron superiores al 70%, con un coeficiente de variación menor al 8%, cumpliendo así con los criterios establecidos por CIPAM (2004). La Figura 5 presenta el gráfico de la relación entre la cantidad de residuo (patrón de fosfato sódico de dexametasona) recuperada contra la cantidad añadida.

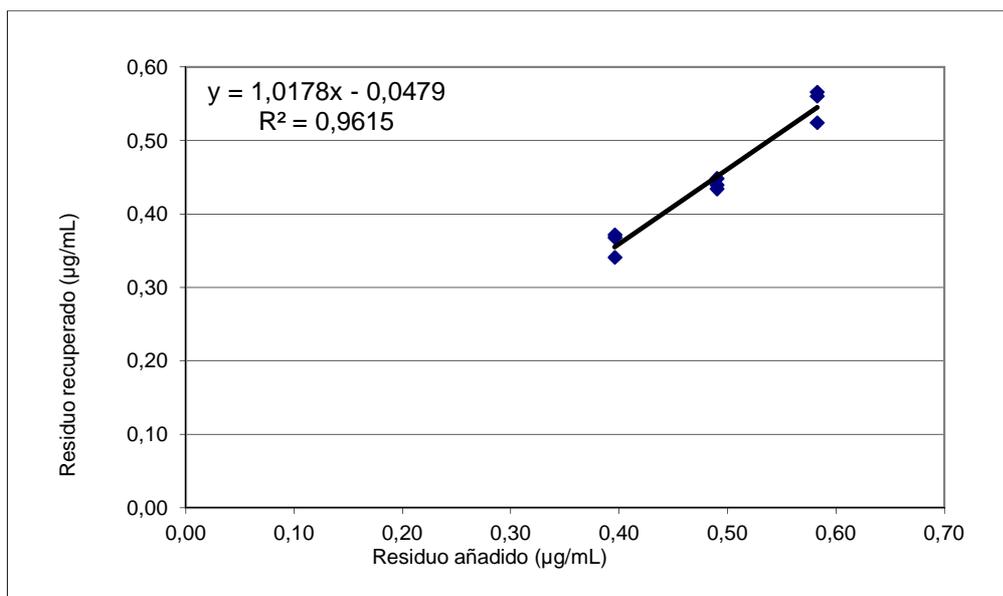


Figura 5. Gráfico de cantidad añadida contra cantidad recuperada de fosfato sódico de dexametasona para el método del enjuague

Como se observa en la Figura 5 el coeficiente de determinación (R^2) del ensayo es menor de 0,98, por lo que se procedió a calcular el valor de F (CIPAM, 2004). La Tabla IX muestra un resumen de los valores tabulados para la F de Fisher y la Tabla X muestra los resultados de este cálculo para el estudio realizado.

Tabla IX. Extracto de la tabla de distribución F de Fisher

Grados de libertad del numerador	Grados de libertad del denominador	$F_{0,95}$
1	6	5,987
1	9	5,117
1	12	4,747
1	15	4,543
1	18	4,414
2	8	4,459
2	12	3,885
2	16	3,634
2	20	3,493
2	24	3,403

Fuente: CIPAM, 2004

Tabla X. Cálculo de F para los valores de la recuperación del método de muestreo por enjuague

Parámetro estadístico	Valor obtenido
Grados de libertad del error de regresión (Gler)	7
Grados de libertad del error puro (Glep)	6
Grados de libertad de la falta de ajuste (Glfa)	1
Suma de cuadrados de error de regresión (Scer)	0,022
Suma de cuadrados de error puro (Scep)	0,017
Suma de cuadrados de error de regresión (Scfa)	0,0005
Media de cuadrados de falta de ajuste (Mcf)	0,0005
Media de cuadrados de error puro (Mcep)	0,0003
F calculada de falta de ajuste (Fcal)	1,6973
F tabulado	5,9870

Se pudo determinar, a través del cálculo de F, que el modelo lineal es estadísticamente apropiado, ya que el F calculado es menor que el F tabulado, indicando que existe relación lineal entre las concentraciones añadidas y las recuperadas. En la Tabla XI se presentan los resultados para el método de muestreo por el método del hisopo en *coupones*.

Tabla XI. Ensayo de recuperación de fosfato sódico de dexametasona aplicando el método de muestreo por hisopo en *coupones*

Concentración adicionada de fosfato sódico de dexametasona en cada <i>coupon</i> (µg/mL)	Concentración recuperada de fosfato sódico de dexametasona en cada <i>coupon</i> (µg/mL)	Porcentaje de recuperación (%)	Coefficiente de variación (%)
0,4005	0,3461	86,40	3,07
	0,3618	90,33	
	0,3555	88,75	
	0,3666	91,52	
	0,3657	91,29	
	0,3787	94,56	
	0,3540	88,38	
	0,3440	85,89	
0,5007	0,3526	88,02	3,69
	0,4631	92,50	
	0,4729	94,44	
	0,4646	92,80	
	0,4614	92,15	
	0,4334	86,56	
	0,4371	87,29	
	0,4448	88,84	
0,6008	0,4277	85,42	1,39
	0,4358	87,04	
	0,5380	89,54	
	0,5473	91,09	
	0,5426	90,31	
	0,5465	90,95	
	0,5553	92,42	
	0,5606	93,30	
0,5580	92,87		
0,5481	91,23	92,66	
0,5567	92,66		

Para las tres concentraciones evaluadas los porcentajes de recuperación para el método del hisopo fueron superiores al 70%, con un coeficiente de variación menor al 8%, cumpliendo así con los criterios establecidos. La Figura 6 presenta el gráfico de la relación entre la cantidad de residuo (patrón de fosfato sódico de dexametasona) recuperada vs la cantidad añadida.

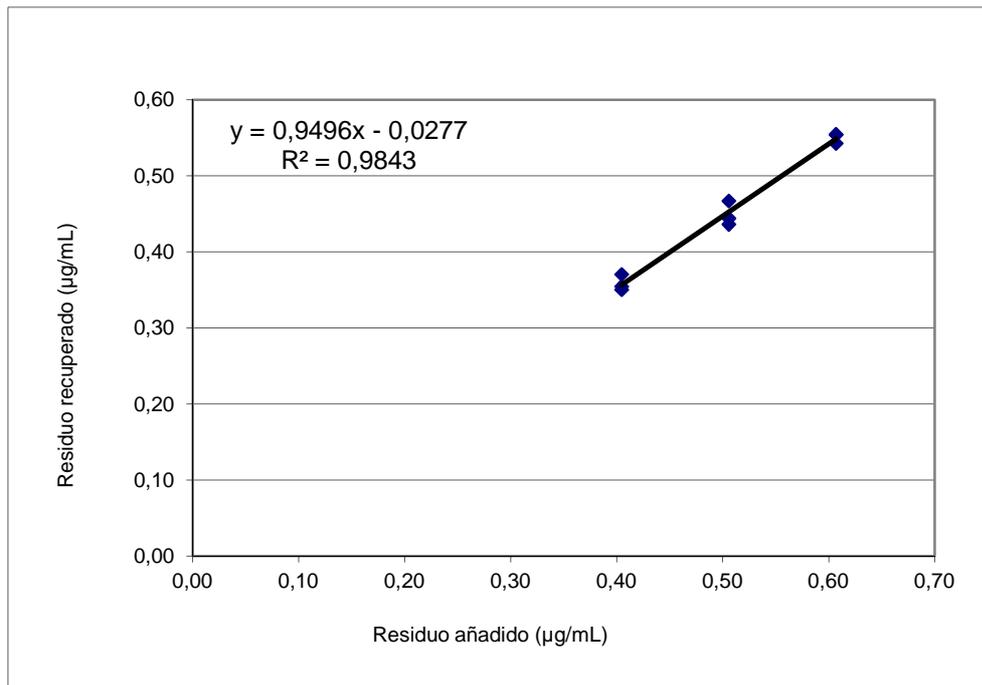


Figura 6. Gráfico de cantidad añadida vs cantidad recuperada de fosfato sódico de dexametasona para el método del hisopo

Como se observa en la Figura 6 el coeficiente de determinación fue mayor a 0,98 cumpliendo con lo descrito por CIPAM (2004).

De esta manera se comprobó que los métodos de muestreo empleados para la recuperación de trazas del fosfato sódico de dexametasona cumplen con lo requerido para la evaluación del proceso de limpieza, ya que los porcentajes de recuperación obtenidos, en ambos casos, se encuentran por encima del 80%.

Estos resultados coinciden con los de Fekete y colaboradores (2009), quienes realizaron un estudio recuperación en *coupones* de acero inoxidable para diferentes residuos de esteroides y sus resultados demuestran, para todos los esteroides evaluados, que se obtienen porcentajes de recuperación por encima del 70% y en algunos casos por encima del 90%.

Con el fin de establecer un rango de seguridad, la empresa decidió establecer un factor de corrección para los valores obtenidos en las determinaciones de las trazas de fosfato sódico de dexametasona de 1,43; equivalente a un porcentaje de recuperación de 70%, el cual fue usado en los cálculos de este estudio, tal como se indica en las Tablas XII y XIII.

3. Simulación del proceso de limpieza en *coupones*

El objetivo de esta prueba fue evaluar la efectividad del proceso de limpieza luego de diferentes periodos entre el final de la producción y el inicio del proceso de limpieza. Esta prueba se realizó utilizando *coupones* que fueron tratados según lo descrito en los POE de limpieza y desactivación de tanques (Anexos I y II). Considerando la superficie del tanque de 200 L se realizó una correspondencia para aplicar el mismo procedimiento de limpieza en *coupones* de 25 cm²: 6 mL de agua destilada de enjuague inicial, 2 mL de Premix[®] como detergente, 25 mL de agua destilada para retirar el detergente, 1 mL de hipoclorito de sodio al 0,02% como desactivante y 15 mL de agua destilada para remover el desactivante.

Se contaminaron tres *coupones* para cada tiempo de exposición (3, 24, 48 y 72 horas) usando el producto que contiene el fosfato sódico de dexametasona,

a una concentración de 4 mg/mL, cada *coupon* fue cubierto en toda su superficie con 2 mL de producto. Siguiendo lo descrito en los Anexos I y II la toma de muestras se realizó luego del enjuague inicial (M0), la siguiente luego del enjuague para remoción del detergente (M1) y la última después del enjuague para remover el desactivante (M2). Cada muestra fue inyectada tres veces en el equipo HPLC para la determinación de las trazas del fosfato sódico de dexametasona. En la Tabla XII se presentan los resultados obtenidos.

Tabla XII. Evaluación del proceso de limpieza de un producto a base de fosfato sódico de dexametasona en *coupons*

Tiempo de contacto con el producto antes de realizar la limpieza (Horas)	Concentración promedio de fosfato sódico de dexametasona en cada <i>coupon</i>			
	Enjuague 1	Enjuague 2	Enjuague 3	Aplicando factor de corrección (1,43) a las trazas del tercer enjuague
	($\mu\text{g/mL}$)	($\mu\text{g/mL}$)	($\mu\text{g/mL}$)	($\mu\text{g/mL}$)
3	88,07	0,11	0,06	0,09
	2,23	0,07	0,12	0,17
	39,44	0,07	0,04	0,06
24	454,07	0,18	0,12	0,17
	452,77	0,36	0,19	0,27
	538,69	0,18	0,29	0,41
48	325,30	0,20	0,17	0,25
	600,37	0,17	0,09	0,13
	441,88	0,15	0,08	0,12
72	508,36	0,18	0,15	0,22
	511,61	0,42	0,09	0,13
	140,69	0,11	0,18	0,26

En este ensayo se determinó que el proceso de limpieza y desactivación de los restos del fosfato sódico de dexametasona, presentes en las superficies contaminadas con producto, fue eficaz para todos los tiempos de exposición evaluados. Se destaca en este estudio, que a partir del segundo enjuague, el residuo de fosfato sódico de dexametasona presente en las superficies

contaminadas es muy bajo, por lo que la concentración de hipoclorito de sodio empleada (0,02 %) es efectiva para eliminar el remanente, que pudiese estar presente en las superficies. Se concluye que las superficies pueden permanecer, en casos excepcionales hasta 72 horas (tiempo equivalente a un fin de semana) contaminadas con el producto, y aún ser eficaces los procesos de limpieza, sin embargo es importante destacar que ésta es una situación hipotética o prueba de reto para el proceso de limpieza, ya que éstas son ejecutadas una vez que se concluye la fabricación del producto. Se destaca que a las tres horas el nivel de residuo, luego del primer enjuague, es bajo comparado con los otros tiempos, debido a que no hay oportunidad de que se seque el producto y como consecuencia no se adhiere a la superficie de la misma manera que en los otros casos.

4. Validación de los procedimientos de limpieza de equipos y áreas

Se realizó la evaluación en tres procesos de limpieza, posteriores a la fabricación de tres lotes del producto que contiene fosfato sódico de dexametasona. Durante el proceso de limpieza fueron supervisados cada uno de los pasos descritos en el POE y fueron tomadas las muestras del tanque de 200 L y del área de elaboración, para proceder a la determinación de las trazas del fosfato sódico de dexametasona mediante el ensayo por HPLC.

4.1. Limpieza de equipos

Con respecto a la limpieza del tanque, el personal designado para ejecutar dicho proceso contó con el adiestramiento correspondiente, y cumplió

cabalmente todo lo descrito en los POE de limpieza y desactivación de tanques. Se procedió a tomar dos muestras durante el proceso de limpieza una luego de la remoción del detergente (M1) y la otra después del enjuague para remoción del desactivante (M2), cada muestra fue inyectada por triplicado en el equipo HPLC. En la Tabla XIII se muestran los resultados obtenidos.

Tabla XIII. Determinación de trazas de fosfato sódico de dexametasona en el tanque de 200 L, luego del proceso de limpieza de cada lote de producto

Muestra	Inyección N°	Trazas de fosfato sódico de dexametasona*		
		Lote 1 (µg/mL)	Lote 2 (µg/mL)	Lote 3 (µg/mL)
M1	1	0,21	0,08	0,14
	2	0,23	0,09	0,23
	3	0,22	0,09	0,25
M2	1	ND	ND	ND
	2	ND	ND	ND
	3	ND	ND	ND

*Límite de residuo 0,5µg/mL
ND: No detectable

El nivel de trazas de fosfato sódico de dexametasona presente en el tanque de 200 L, luego de la ejecución del procedimiento de limpieza, cumplió con las especificaciones establecidas, se destaca que ya con la aplicación del detergente se logra remover una gran cantidad del residuo, favoreciendo el proceso de desactivación del esteroide.

4.2. Limpieza de áreas

De la misma manera que con la limpieza del tanque se procedió a evaluar el desempeño del proceso de limpieza en el área de elaboración, en este caso se cumplió con el adiestramiento del personal, y el procedimiento de limpieza fue ejecutado según lo descrito en los Anexos III y IV. En la Tabla XIV se muestran

los resultados obtenidos para cada uno de los tres procesos de limpieza evaluados.

Tabla XIV. Determinación de trazas de fosfato sódico de dexametasona en el área de elaboración, luego del proceso de limpieza de cada lote de producto

Punto de muestreo área de elaboración	Inyección N°	Trazas de fosfato sódico de dexametasona*			
		Lote 1 (µg/mL)	Lote 2 (µg/mL)	Lote 3 (µg/mL)	Aplicando factor de corrección (1,43) a las trazas del tercer lote
Mesón	1	ND	ND	ND	NA
	2	ND	ND	ND	NA
	3	ND	ND	ND	NA
Piso	1	ND	ND	0,12	0,17
	2	ND	ND	0,17	0,24
	3	ND	ND	0,08	0,11
Pared	1	ND	ND	ND	NA
	2	ND	ND	ND	NA
	3	ND	ND	ND	NA
Techo	1	ND	ND	ND	NA
	2	ND	ND	ND	NA
	3	ND	ND	ND	NA

*Límite de residuo 0,5µg/mL

ND: No detectable

NA: No aplica

La tabla anterior muestra que generalmente no se detectan residuos de dexametasona y cuando se encuentran están por debajo del límite de residuo permitido (0,5 µg/mL) lo cual demuestra que el proceso de limpieza es efectivo para remover el residuo consistentemente.

En conclusión se pudo comprobar que los procesos de limpieza de los equipos y áreas estudiados son efectivos, de manera consistente, para la eliminación de los residuos de fosfato sódico de dexametasona presentes luego de la fabricación de dicho producto, lo cual fue determinado utilizando métodos de muestreo (enjuague e hisopo) con una eficiencia de recuperación mayor al 80% y utilizando un método analítico por HPLC con detector con arreglo de fotodiodo

validado, lo que permite asegurar que el riesgo de contaminación cruzada con el fosfato sódico de dexametasona esté controlado.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- El método analítico para la cuantificación del fosfato sódico de dexametasona en productos, descrito en la USP 31 (2008) se pudo adaptar a la determinación de las trazas del fosfato sódico de dexametasona, ya que permitió realizar la cuantificación de las trazas para el límite de aceptación de residuo calculado (0,5 µg/mL) cumpliendo éste con los criterios de validación previamente establecidos (selectividad, linealidad, precisión, exactitud, límite de detección y cuantificación).
- El ajuste en los criterios de aceptación para los procedimientos de limpieza de la empresa se realizó, de un límite de aceptación de residuo de 10 µg/mL a un límite de 0,5µg/mL, brindando así mayor seguridad a los procesos de fabricación que allí se realizan.
- Los métodos de muestreo utilizados (enjuague e hisopo) son eficientes, y se obtienen porcentajes de recuperación mayores al 80%, sin embargo la empresa para dar un mayor rango de seguridad a los procesos, decidió establecer un factor de corrección de 1,43 para la determinación de las trazas, asumiendo que en todos los casos el muestreo aplicado logra un porcentaje de recuperación del 70%, por tal razón es necesario calcular el valor del 100% del contenido de las trazas aplicando el factor de corrección establecido.
- Los resultados obtenidos nos permiten demostrar que los procedimientos de limpieza y desactivación para equipos y áreas son efectivos para remover los residuos del fosfato sódico de dexametasona.

Como recomendaciones se propone lo siguiente:

- Se recomienda hacer seguimiento a los resultados obtenidos en los próximos procesos de limpieza y desactivación de fosfato sódico de dexametasona a realizar, con el fin de verificar el mantenimiento del proceso validado.
- Determinar la efectividad de los procedimientos de limpieza para otras áreas de producción utilizando el presente estudio como referencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Active Pharmaceutical Ingredients Committee. Guidance on aspects of cleaning validation in active pharmaceutical ingredient plants. 2000. Disponible en: <http://apic.cefic.org/pub/pub-cleaning-validation.pdf>
- Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria. Validación de métodos de limpieza. Barcelona; 1994. p. 11-40.
- Asociación Española de Farmacéuticos de la industria. Validación de Métodos Analíticos; 2000.p. 106-113.
- Association Official Analytical Chemistry. Guidelines for Single Laboratory Validation of Chemical Methods for Dietary Supplements and Botanicals. AOAC International. 2002. Disponible en: http://www.aoac.org/Official_Methods/slv_guidelines.pdf
- Brewer, Rebecca. Cleaning Validation for the Pharmaceutical, Biopharmaceutical, Cosmetic, Nutraceutical, Medical Device, and Diagnostic Industries. En: Agalloco J, Carleton F. Validation of Pharmaceutical Processes. 3^a ed. Informa Healthcare. USA; 2007. p. 491 – 518.
- Comisión Interinstitucional de Buenas Prácticas de Fabricación CIPAM. Guía de buenas prácticas de fabricación “Procesos de limpieza y su validación en áreas de fabricación”, Monografía técnica N° 16. Primera edición. México: 1999.p. 10-55.

- Comisión Interinstitucional de Buenas Prácticas de Fabricación CIPAM. Guía de validación de métodos analíticos de limpieza, Monografía técnica N° 22. Primera edición. México: 2004.p. 20-68.
- Fekete S, Fekete J, Ganzler K. Validated UPLC method for the fast and sensitive determination of steroid residues in support of cleaning validation in formulation area. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 2009; **49**. 833 – 838
- Food and Drug Administration. Guide to inspection validation of cleaning processes. Department of Health and Human Services. Office of Regulatory Affairs. 1993 Disponible en: http://www.fda.gov/ora/inspect_ref/igs/valid.html.
- Hall E. Proposed Validation Standard VS-3 Cleaning Validation. Journal of Validation Technology 2001; **8** (1): 6-25
- International Conference on Harmonisation. Validation Of Analytical Procedures: Text And Methodology Q2(R1); 1996. 1-10
- LeBlanc, Destin A. Establishing Scientifically Justified Acceptance Criteria for Clening Validation of Finished Drug Products. Pharmaceutical Technology 1998; **22** (10):136-148
- Lépori R. Director General. P.R. Vademecum. 4ª ed. Buenos Aires: G.E.I. S.A.; 2002.
- López A, Pierre R. Establecimiento del límite aceptable para el residuo de limpieza en los equipos de producción de la industria. Rev Cubana Farm 2005; **39** (3). Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152005000300010

- Miller J.C, Miller J.N. Estadísticas para química Analítica. 2ª ed. Delaware, U.S.A: Addison-Wesley Iberoamericana; 1993
- Nichols, William. Hormonas y Antagonistas de las Hormonas. En: Gennaro A, Presidente del comité editorial y director. Remington Farmacia. 20ª ed. Argentina: Editorial Médica Panamericana; 2000.p. 1607 – 1654.
- Organización Mundial de la Salud. Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas. Informe de un Comité de Expertos de la OMS. Ginebra: OMS; 1992. Serie de reportes técnicos: 823.
- Organización Panamericana de la Salud OPS. Guía de Verificación de Buenas Prácticas de Manufactura. Grupo de trabajo en buenas prácticas de manufactura. 2003. p. 51.
- Pharmaceutical Inspection Convention Co-operation Scheme PIC/S. Recommendations on Validation Master Plan, Installation and Operational Qualification, Non-Sterile Process Validation, Cleaning Validation. PI006-3. 2007. p. 17-22. Disponible en:
<http://www.picscheme.org/publis/recommandations/PI%20006-3%20Recommendation%20on%20Validation%20Master%20Plan.pdf>
- Quattrocchi O, Andrizzi S de, Laba R. Introducción a la HPLC: Aplicación y práctica. Buenos Aires: Farro S.A; 1992. p. 301-328.

- Regnault M. Guía de Análisis de Medicamentos “Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)”. Caracas: Universidad Central de Venezuela; 2004 .p. 199-250.
- Schimmer B, Parker K. Hormona Suprarrenocorticotropica; Esteroides Suprarrenocorticales y sus Análogos Sintéticos; Inhibidores de la síntesis y los efectos de las Hormonas Suprarrenocorticales. En: Bravo A, coordinador. Goodman & Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 9^a ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 1996. p. 1551-1579.
- Trissel, Lawrence. Handbook on Injectable Drugs. 6^a ed. U.S.: American Society of Hospital Pharmacists; 1990. p. 248, 398.
- United States Pharmacopeial Convention. USP 31 - NF 26. Rockville, Md: United States Pharmacopeial Convention; 2008.
- World Health Organization. Expecifications for Pharmaceuticals Preparations. WHO Expert Committee. Geneva: WHO; 2006. Technical Reports Series: 937.

ANEXOS

(Procedimientos y Protocolos de la empresa)

ANEXO I. Procedimiento de “Limpieza de los tanques de elaboración, filtrado y recolección”

MANUAL DE BPM GERENCIA DE PRODUCCION DEPARTAMENTO DE INYECTABLES ESTEROIDES			
SOP N°: 15-007	Limpieza de los Tanques de Elaboración, Filtrado Y Recolección.		Capitulo: II
Fecha de Vigencia: Vigente	Edición N°: 01	Revisión: Trienal	Pagina: 1/6

1. OBJETIVO

Realizar la limpieza de los Tanques de elaboración, filtrado y recolección del Departamento de Inyectables Esteroides a fin de eliminar las impurezas y cualquier residuo indeseable ya sea físico, químico ó microbiológico que se pueda generar en el equipo para asegurar que los productos fabricados así como los agentes de limpieza utilizados no dejen residuos que puedan alterar los productos elaborados posteriormente.

2. ALCANCE

Aplica a los Tanques de Elaboración, Filtrado y Recolección del Departamento de Inyectables Esteroides, cuando haya culminado la elaboración, filtrado y recolección del producto.

3. RESPONSABLES

- Operario
- Inspector de Control de Calidad.
- Jefe del Departamento.

4. DOCUMENTACION

- SOP N°: 05-001. "Toma de muestra para la determinación de trazas del Agente de Limpieza".
- SOP N°: 09-007 "Tratamiento de las aguas residuales provenientes de la limpieza de áreas y equipos en contacto directo con el producto de tipo antibiótico y/o esteroide".
- Anexo: 09-002-A04: "Tarjeta de equipo limpio".
- Anexo: 15-007-A01. "Lista de Chequeo de limpieza de los Tanques de Elaboración, Filtrado Y Recolección".
- MP-PR001. Método de Preparación "Soluciones de Limpieza para áreas limpias Clase10000/100000)".

Elaborado por:	Revisado por:	Aprobado por:
Aseguramiento de la Calidad	Gerente de Producción	Gerente de Aseguramiento de la Calidad

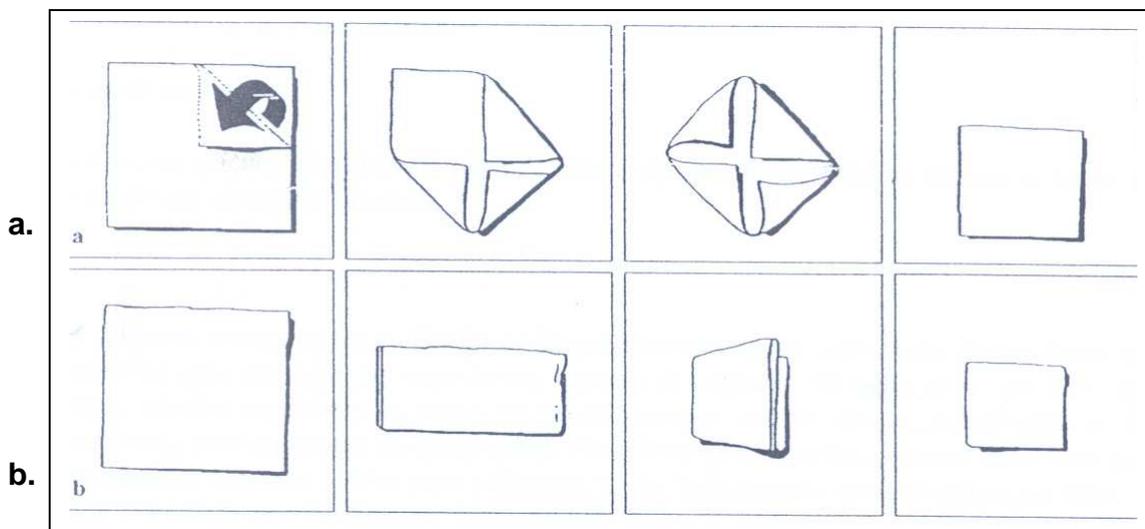
MANUAL DE BPM GERENCIA DE PRODUCCION DEPARTAMENTO DE INYECTABLES ESTEROIDES			
SOP N°: 15-007	Limpieza de los Tanques de Elaboración, Filtrado Y Recolección.		Capitulo: II
Fecha de Vigencia: Vigente	Edición N°: 01	Revisión: Trienal	Pagina: 2/6

5. POLITICAS Y NORMAS

Generales.

- 5.1. La limpieza de los Tanques de Elaboración, filtrado y recolección se debe realizar al culminar la elaboración, filtrado y recolección de un producto esteroide.
- 5.2. La limpieza no debe alterar la superficie a limpiar y no debe ser un factor de transferencia de contaminación química ni microbiológica.
- 5.3. El método de limpieza a utilizar es manual y el tipo de limpieza es húmeda.
- 5.4. Durante el proceso de limpieza se debe mantener la superficie del paño que entra en contacto con la superficie a limpiar lo más limpia posible, para ello el paño se dobla en cuartos, siguiendo una secuencia establecida. A medida que avanza el proceso de limpieza se va desdoblado y doblando el paño para así disponer siempre de la parte más limpia según la figura N°1 (a) si el paño no tiene los bordes sellados y la figura N° 1 (b) si los tiene.

Figura1.



- 5.5. La limpieza se debe realizar con movimientos unidireccionales y solapados, en la parte interior del tanque se debe empezar por el fondo del mismo, paredes con movimientos de abajo hacia arriba y tapa (si el tanque la tiene), en la parte exterior se debe comenzar por la tapa poniendo especial cuidado en la zona donde se encuentran las llaves de cierre si las tiene, se continúa con las paredes realizando movimientos de arriba hacia abajo y por último las patas con sus ruedas.

MANUAL DE BPM GERENCIA DE PRODUCCION DEPARTAMENTO DE INYECTABLES ESTEROIDES			
SOP N°: 15-007	Limpieza de los Tanques de Elaboración, Filtrado Y Recolección.		Capitulo: II
Fecha de Vigencia: Vigente	Edición N°: 01	Revisión: Trienal	Pagina: 3/6

- 5.6. Debe recolectarse el agua de lavado de los tanques, a fin de tratar el agua según SOP N°: 09-007 “Tratamiento de las aguas residuales provenientes de la limpieza de áreas y equipos en contacto directo con el producto de tipo antibiótico y/o esteroide”.
- 5.7. Se debe determinar trazas del agente de Limpieza en el último enjuague con agua destilada.
- 5.8. Si los resultados del análisis de trazas están fuera de los parámetros, se debe enjuagar nuevamente con agua destilada para eliminar restos del agente de limpieza.

Relativas al Personal.

- 5.9. Los operarios del área son los responsables de realizar la limpieza de los Tanques de elaboración, filtrado y recolección en el Departamento de Inyectables Esteroides.
- 5.10. El Jefe de Área es el responsable de supervisar la limpieza de los Tanques de Elaboración, Filtrado y Recolección en el Departamento de Inyectables Esteroides.
- 5.11. El Inspector de Control de Calidad es la persona responsable de verificar y chequear la limpieza de los Tanques de Elaboración, Filtrado y Recolección en el Departamento de Inyectables Esteroides.
- 5.12. La toma de muestras y traslado de las mismas tanto microbiológicas como físico-químicas, debe ser realizada por el Inspector de Control de Calidad. Cuando éste no lo pueda realizar, la tarea le corresponde al Operario del Departamento de Inyectables Esteroides.

Relativas a los Equipos y Materiales.

- 5.13. Se debe verificar las especificaciones de las soluciones de limpieza a utilizar (nombre, concentración, fecha de vencimiento).
- 5.14. La solución de limpieza debe ser Premix al 2 % preparada según: Método de Preparación “Soluciones de limpieza para áreas limpias (Clase10000/100000)”. MP-PR001.
- 5.15. El agua utilizada para eliminar la solución limpiadora debe ser agua destilada y debe estar a temperatura ambiente.
- 5.16. El agua utilizada para realizar el último enjuague debe ser agua destilada.
- 5.17. El material de limpieza a utilizar debe ser: paño que no desprenda partículas y deben ser exclusivos del área.
- 5.18. Los paños para la limpieza deben ser de mezclas de poliéster, celulosa, poliamida, poliuretano, polipropileno o nylon, deben ser compatibles con las soluciones de limpieza.

MANUAL DE BPM GERENCIA DE PRODUCCION DEPARTAMENTO DE INYECTABLES ESTEROIDES			
SOP N°: 15-007	Limpieza de los Tanques de Elaboración, Filtrado Y Recolección.		Capitulo: II
Fecha de Vigencia: Vigente	Edición N°: 01	Revisión: Trienal	Pagina: 4/6

- 5.19. Todos los materiales utilizados para limpieza deben ser de uso exclusivo del área de Inyectables Esteroides y si es posible del equipo en cuestión.
- 5.20. Los implementos de limpieza una vez limpios deben ubicarse en sitios especiales para almacenar: materiales de limpieza, productos químicos (detergentes, desinfectantes) e incluso uniformes.

Relativas a las Medidas de Seguridad.

- 5.24. El operario debe utilizar guantes para evitar que el contacto del agente de limpieza pueda causarle algún tipo de daño.
- 5.25. El operario debe utilizar lentes protectores para evitar el contacto de la solución de limpieza o desinfectante con la mucosa ocular.

Relativo a la Documentación.

- 5.26. Los resultados de la limpieza se deben registrar en la “Lista de chequeo de limpieza de los Tanques de Elaboración, filtrado y recolección” Anexo: 15-007-A01, debe ser firmado por el operario que ejecuta la limpieza, el inspector de Control de Calidad quien verifica la limpieza y revisado por el jefe del Departamento quien supervisa esta actividad.
- 5.27. El registro Anexo: 15-007-A01 “Lista de Chequeo de limpieza de los Tanques de Elaboración, Filtrado y Recolección”, una vez llenados todos sus campos es firmado por el Jefe del Departamento en señal de supervisado.
- 5.28. Una vez realizada la limpieza de los tanques deben identificarse con la tarjeta de equipo limpio. Anexo: 09-002-A04.
- 5.29. La tarjeta de equipo limpio debe ser retirada al volver a utilizar los tanques, la cual debe adjuntarse al historial del lote de la especialidad fabricada a continuación.

6. PROCEDIMIENTO

Operario

Limpieza Húmeda

- 6.1. Abre la válvula de salida (tanques de Elaboración y filtrado) para enjuagar con agua destilada y arrastrar el producto que haya quedado.
- 6.2. Deja correr aproximadamente cinco (5) Litros de agua destilada para eliminar residuos del producto en las paredes, tapa (parte interna) y válvulas del tanque.
- 6.3. Elimina residuos en la parte exterior del tanque con un (1) litro de agua destilada.
- 6.4. Cierra la válvula del tanque.

MANUAL DE BPM GERENCIA DE PRODUCCION DEPARTAMENTO DE INYECTABLES ESTEROIDES			
SOP N°: 15-007	Limpieza de los Tanques de Elaboración, Filtrado Y Recolección.		Capitulo: II
Fecha de Vigencia: Vigente	Edición N°: 01	Revisión: Trienal	Pagina: 5/6

- 6.5. Agrega dos (2) litros de solución de limpieza Premix al 2 % preparada según: Método de Preparación "Soluciones de limpieza para áreas limpias (Clase10000/100000)". MP-PR001 en el tanque.
- 6.6. Con paño anti-pelusa y solución de limpieza Premix al 2 % restriega las paredes internas del Tanque con movimientos unidireccionales y solapados, se empieza por el fondo del mismo, y se sigue las paredes con movimientos de abajo hacia arriba por último se limpia la tapa (si aplica).
- 6.7. Si es tanque con válvula en la parte inferior se pone especial cuidado en limpiar la misma por el interior y exterior, incluyendo la llave.
- 6.8. La limpieza del exterior se realiza con solución de limpieza Premix al 2 %, se comienza por la tapa poniendo especial cuidado en la zona donde se encuentran las llaves de cierre si las tiene, se continúa con las paredes realizando movimientos de arriba hacia abajo unidireccionales y solapados y por último las patas con sus ruedas.
- 6.9. Abre la llave de salida (tanques de elaboración y filtrado) para arrastrar la solución de limpieza.
- 6.10. En los tanques de recolección desecha la solución de limpieza.
- 6.11. Enjuaga con aproximadamente veinte (20) Litros de agua destilada el interior y la tapa del Tanque hasta eliminar toda la solución de limpieza Premix.
- 6.12. Realiza un último enjuague con diez (10) Litros de agua destilada para asegurar la remoción de todo el detergente.
- 6.13. Informa al inspector de Control de Calidad que tome la muestra de esta agua de enjuague para realizar análisis de trazas de la solución de limpieza Premix.
- 6.14. Como el producto es esteroide, se recolectan todas las aguas del lavado en un tanque y se tratan según SOP N° 09-007.
- 6.15. Toma aproximadamente doscientos (200) mL de la muestra del enjuague de los tanques en una fiola con tapa.

Inspector de Control de Calidad

- 6.16. Verifica la ausencia de partículas visibles, de turbidez o espuma en el agua tomada.
- 6.17. En caso de presencia de partículas visibles, turbidez o espuma, notifica al operario para que realice nuevos enjuagues, hasta ausencia de las mismas.
- 6.18. Verifica la ausencia de trazas del Agente de limpieza según SOP N° 05-001 "Toma de muestra para la determinación de trazas del Agente de Limpieza".

MANUAL DE BPM GERENCIA DE PRODUCCION DEPARTAMENTO DE INYECTABLES ESTEROIDES			
SOP N°: 15-007	Limpieza de los Tanques de Elaboración, Filtrado Y Recolección.		Capitulo: II
Fecha de Vigencia: Vigente	Edición N°: 01	Revisión: Trienal	Página: 6/6

- 6.19. Registra y firma los resultados de trazas en el Anexo: 15-007-A01 "Lista de Chequeo de Limpieza de los Tanques de Elaboración, filtrado y recolección".
- 6.20. Informa los resultados al jefe del Departamento.

Jefe del área

- 6.21. Revisa el Anexo: 15-007-A01, si los resultados del análisis de trazas de solución de limpieza Premix están fuera de parámetros, informa al operario que enjuague una (1) vez más con cinco (5) litros de agua destilada.
- 6.22. Si los resultados son conformes informa al operario que realice enjuague final con agua destilada.

Operario

- 6.22. Realiza el último enjuague a la superficie interior, tapa y paredes internas con aproximadamente tres (3) Litros de agua destilada.
- 6.23. Seca con paño, que no desprenda partículas, limpio.

Inspector de Control de Calidad

- 6.28. Realiza una verificación visual final de la limpieza de los tanques, puede emplear una inspección organoléptica la cual consiste en frotar con un paño que no desprenda partículas la superficie limpia; no deben aparecer restos de suciedad y debe ser prácticamente inodoro. Firma el registro Lista de Chequeo de Limpieza de los tanques de Elaboración, filtrado y recolección. Anexo: 15-007-A01.
- 6.29. Firma la tarjeta de equipo limpio, Anexo: 09-002-A04 en la sección de "verificado por".

Jefe del área

- 6.36. Supervisa y verifica que se realizó la limpieza de los tanques de elaboración, filtrado y recolección.
- 6.37. Verifica que el registro Anexo: 15-007-A01. "Lista de Chequeo de Limpieza de los Tanques de Elaboración, filtrado y recolección", fue llenado y firmado por el Operario que ejecutó la limpieza y verificado y firmado por el Inspector de Control de Calidad.

Operario

- 6.38. Coloca la tarjeta de equipo limpio en los tanques.

ANEXO II. Procedimiento de “Desactivación de equipos de elaboración y filtrado”

MANUAL DE BPM/ISO GERENCIA DE PRODUCCION DEPARTAMENTO DE INYECTABLES ESTEROIDES			
SOP N°: 15-009	Desactivación de Equipos de Elaboración y Filtrado.	Capitulo: II	
Fecha de Vigencia: Vigente	Edición N°: 01	Revisión: Trienal	Pagina:1/9

1. OBJETIVO

Realizar la desactivación de los equipos de elaboración y filtrado utilizados en la preparación de productos esteroides y/o antibióticos, a fin de eliminar el principio activo de los productos, y por consiguiente prevenir la contaminación cruzada.

2. ALCANCE

Aplica a los porta filtros tipo plato, equipos agitadores, tanques de elaboración, filtrado y recolección, utilizados en el Departamento de Inyectables

3. RESPONSABLES

- Operario de Producción
- Inspector de Aseguramiento de la Calidad
- Jefe Área de Producción
- Gerente de Control de Calidad
- Analista de Control de Calidad

4. DOCUMENTACION

- SOP N° 04-004. "Determinación de trazas de esteroides, antibióticos y sulfas en materiales, máquinas, equipos y áreas"
- SOP N°: 09-007 "Tratamiento de las aguas residuales provenientes de la limpieza de áreas y equipos en contacto directo con el producto de tipo antibiótico y/o esteroide"
- SOP N° 15-007 Limpieza de los tanques de elaboración, filtrado y recolección
- SOP N° 15-008 Limpieza del Agitador
- SOP N° 15-011 Limpieza del Porta Filtro
- Anexo: 04-004-A01. "Reporte de determinación de trazas de producto en materiales, máquinas, equipos y áreas"

Elaborado por: Aseguramiento de la Calidad	de la	Revisado por: Gerente de Producción	Aprobado por: Gerente de aseguramiento de la Calidad
--	-------	--	--

MANUAL DE BPM/ISO GERENCIA DE PRODUCCION DEPARTAMENTO DE INYECTABLES ESTEROIDES			
SOP N°: 15-009	Desactivación de Equipos de Elaboración y Filtrado.		Capitulo: II
Fecha de Vigencia: Vigente	Edición N°: 01	Revisión: Trienal	Pagina:2/9

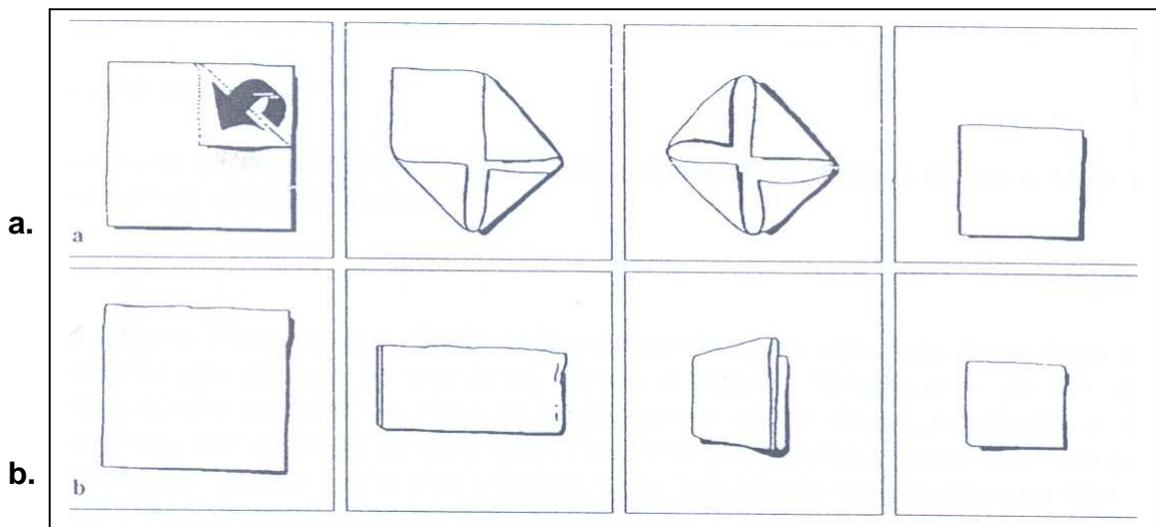
- Anexo: 15-009-A01. “Lista de Chequeo de Desactivación de los Tanques de Elaboración, Filtrado y Recolección”
- Anexo: 15-009-A02. “Lista de Chequeo de Desactivación del Agitador”
- Anexo: 15-009-A03. “Lista de Chequeo de Desactivación del Porta Filtro”
- MP-PR003. “Método de Preparación Solución desactivante”.
- Anexo MP-PR003-A05. Soluciones Desactivantes en las Áreas de Producción

5. POLITICAS Y NORMAS

Generales.

- 5.1. Se debe realizar la desactivación de equipos de elaboración y filtrado al finalizar una limpieza cuando se vaya a cambiar de principio activo de un producto de esteroide a antibiótico o productos no esteroides y al finalizar las campañas de antibióticos
- 5.2. La desactivación no debe alterar la superficie a limpiar y no debe ser un factor de transferencia de contaminación química ni microbiológica.
- 5.3. El método de desactivación a utilizar es manual.
- 5.4. Durante el proceso de desactivación se debe mantener la superficie del paño que entra en contacto con la superficie a desactivar lo más limpia posible, para ello el paño se dobla en cuartos, siguiendo una secuencia establecida. A medida que avanza el proceso de desactivación se va desdoblado y doblando el paño para así disponer siempre de la parte más limpia según la figura N°1 (a) si el paño no tiene los bordes sellados y la figura N°1 (b) si los tiene.

Figura1.



MANUAL DE BPM/ISO GERENCIA DE PRODUCCION DEPARTAMENTO DE INYECTABLES ESTEROIDES		
SOP N°: 15-009	Desactivación de Equipos de Elaboración y Filtrado.	Capitulo: II
Fecha de Vigencia: Vigente	Edición N°: 01	Revisión: Trienal Pagina:3/9

- 5.5. La desactivación se debe realizar con movimientos unidireccionales y solapados.
- 5.6. Se debe determinar trazas del desactivante en el último enjuague con agua destilada.
- 5.7. Si los resultados del análisis de trazas del desactivante están fuera de parámetros, se debe realizar un segundo enjuague con agua destilada para eliminar restos del agente desactivante.
- 5.8. Debe recolectarse el agua de lavado del equipo, a fin de tratar el agua según SOP N°: 09-007 "Tratamiento de las aguas residuales provenientes de la limpieza de áreas y equipos en contacto directo con el producto de tipo antibiótico y/o esteroide".

Relativas al personal

- 5.9. Los operarios de producción son los responsables de realizar la desactivación de los equipos de elaboración y filtrado en el Departamento de Inyectables Esteroides.
- 5.10. El Jefe Área de Producción es el responsable de supervisar la desactivación en los equipos de elaboración y filtrado en el Departamento de Inyectables Esteroides.
- 5.11. El Inspector de Aseguramiento de la Calidad es la persona responsable de verificar la desactivación en los equipos de elaboración y filtrado en el Departamento de Inyectables Esteroides.
- 5.12. La toma de muestras y traslado de las mismas, deben ser realizadas por el Inspector de Aseguramiento de la Calidad. Cuando éste no lo pueda realizar, la tarea le corresponde al Operario de Producción

Relativas a los Equipos y Materiales

- 5.13. Se debe verificar las especificaciones de las soluciones de desactivación a utilizar (nombre, concentración, fecha de vencimiento).
- 5.14. La solución desactivante a escoger debe ser según anexo MP-PR003-A05.
- 5.15. El agua utilizada para eliminar la solución desactivante debe ser agua destilada.
- 5.16. El material de desactivación a utilizar debe ser: paños que no desprendan partículas, tobos de acero inoxidable y deben ser exclusivos del área.
- 5.17. Los paños para la desactivación deben ser de mezclas de poliéster, celulosa, poliamida, poliuretano, polipropileno o nylon, deben ser compatibles con las soluciones de desactivación.
- 5.18. Una vez culminado el proceso de desactivación deben lavarse y desinfectarse todos los implementos utilizados.

MANUAL DE BPM/ISO GERENCIA DE PRODUCCION DEPARTAMENTO DE INYECTABLES ESTEROIDES		
SOP N°: 15-009	Desactivación de Equipos de Elaboración y Filtrado.	Capitulo: II
Fecha de Vigencia: Vigente	Edición N°: 01	Revisión: Trienal
		Pagina:4/9

- 5.19. Los implementos utilizados para la desactivación deben ser de uso exclusivo del departamento de inyectables esteroides.
- 5.20. Los implementos de desactivación una vez limpios deben ubicarse en sitios especiales para almacenar: materiales de limpieza, productos químicos (detergentes, desinfectantes) e incluso uniformes.
- 5.21. En cuanto al Porta Filtro no se debe colocar en solución desactivante el adaptador entrada y salida (2), (3), pantalla de soporte (9), O-ring grueso (7), O-ring delgado (11) y La pantalla de soporte (9) por ser de material muy delicado

Relativas a las Medidas de Seguridad.

- 5.22. Para realizar la desactivación de los equipos se debe utilizar los implementos de seguridad como: tapabocas, guantes y lentes de seguridad y deben ser exclusivos para este proceso.
- 5.23. Se debe tener especial cuidado con las soluciones desactivantes, ya que éstas causan daños en los tejidos y mucosas por ser en su mayoría cáusticas.

Relativas a la Documentación.

- 5.24. Los resultados de la desactivación de equipos deben registrarse en la “Lista de chequeo de desactivación de los tanques de elaboración, filtrado y recolección”, Anexo: 15-009-A01, “Lista de chequeo de desactivación del Porta Filtro” Anexo: 15-009-A03 y “Lista de chequeo de desactivación del Agitador” Anexo: 15-009-A02, debe ser firmado por el Operario de producción que ejecuta la desactivación, el Inspector de Aseguramiento de la Calidad quien inspecciona o verifica y el Jefe Área de Producción quien supervisa esta actividad.

6. PROCEDIMIENTO

Operario de Producción

Desactivación del Porta Filtro

- 6.1. Después de realizar la limpieza del Porta Filtro según SOP N° 15-011, procede a la desactivación del equipo.
- 6.2. Coloca en un tobo de acero inoxidable quinientos (500) mililitros de solución desactivante preparada según Método de Preparación “Soluciones Desactivantes” MP-PR003.
- 6.3. Aplica con un paño que no desprenda partículas impregnado en solución desactivante, frota cada una de las piezas del Porta Filtro (Figura 1); plato superior (6), adaptador entrada y salida (1), (3), rejilla de soporte (10), plato inferior (12).

MANUAL DE BPM/ISO GERENCIA DE PRODUCCION DEPARTAMENTO DE INYECTABLES ESTEROIDES		
SOP N°: 15-009	Desactivación de Equipos de Elaboración y Filtrado.	Capitulo: II
Fecha de Vigencia: Vigente	Edición N°: 01	Revisión: Trienal
		Pagina:5/9

- 6.4. La pantalla de soporte (9) la enjuaga con abundante agua destilada para eliminar el producto y se limpia según SOP N° 15-01 1 Limpieza del Porta Filtro.
- 6.5. Deje actuar el desactivante por un período de veinte (20) minutos.
- 6.6. Al culminar el tiempo de contacto de la solución desactivante, enjuaga el Porta filtro con aproximadamente veinte (20) litros de agua destilada para eliminar la solución desactivante.
- 6.7. Registra la desactivación y firma en señal de ejecutado la “Lista de Chequeo de Desactivación del Porta Filtro”, Anexo: 15-009-A03.
- 6.8. Toma la muestra del agua del último enjuague del Porta Filtro para que el Inspector de Aseguramiento de la Calidad realice el análisis de trazas de la solución desactivante.

Operario de Producción

Desactivación de los Tanques de Elaboración, Filtrado y Recolección:

- 6.9. Luego de realizar la limpieza de los Tanques según SOP N° 15-007, procede a la desactivación.
- 6.10. Coloca dentro del tanque un (1) litro de solución desactivante preparada según Método de Preparación “Soluciones Desactivantes” MP-PR003.
- 6.11. Aplica con paño que no desprenda partículas la solución desactivante en las paredes internas del tanque, frotando constantemente hasta asegurar que todo el tanque tiene solución desactivante.
- 6.12. Aplica con paño que no desprenda partículas la solución desactivante en la parte interna de la tapa del tanque, frota hasta asegurar que toda la superficie tiene solución desactivante.
- 6.13. Deja actuar durante 20 minutos la solución desactivante y al culminar este proceso enjuaga tres (3) veces con aproximadamente treinta (30) litros de agua destilada, frotando con paño que no desprenda partículas limpio para eliminar la solución desactivante.
- 6.14. Registra la desactivación y firma en señal de ejecutado la “Lista de Chequeo de Desactivación de los Tanques”, Anexo: 15-009-A01.
- 6.15. Toma la muestra del agua del último enjuague del Tanque para que el Inspector de Aseguramiento de la Calidad realice el análisis de trazas de la solución desactivante.

Operario de Producción

Desactivación del Agitador

- 6.16. Luego de realizar la limpieza del agitador según SOP N° 15-008, procede a realizar la desactivación.

MANUAL DE BPM/ISO GERENCIA DE PRODUCCION DEPARTAMENTO DE INYECTABLES ESTEROIDES		
SOP N°: 15-009	Desactivación de Equipos de Elaboración y Filtrado.	Capitulo: II
Fecha de Vigencia: Vigente	Edición N°: 01	Revisión: Trienal Pagina:6/9

- 6.17. En un tobo de acero inoxidable coloca trescientos (300) mililitros de solución desactivante preparada según Método de Preparación “Soluciones Desactivante” MP-PR003.
- 6.18. Aplica con paño que no desprenda partículas la solución desactivante en la varilla y las aspas de agitación, frotando constantemente hasta asegurar que todo el agitador tiene solución desactivante.
- 6.19. Deja actuar durante 20 minutos la solución desactivante y al culminar este proceso enjuaga con aproximadamente veinte (20) litros de agua destilada para eliminar la solución desactivante.
- 6.20. Registra la desactivación y firma en señal de ejecutado la “Lista de Chequeo de Desactivación del Agitador”, Anexo: 15-009-A02.
- 6.21. Toma la muestra del agua del último enjuague del Agitador para que el Inspector de Aseguramiento de la Calidad realice el análisis de trazas de la solución desactivante.

Inspector de Aseguramiento de la Calidad (aplica a todos los equipos a desactivar)

- 6.22. Verifica que se realizó la desactivación de los equipos de elaboración y filtrado y firma las Listas de Chequeo correspondientes a cada uno de ellos, en señal de verificado
- 6.23. Mide el pH del agua del último enjuague para determinar las trazas de solución desactivante (el cual debe estar entre 5 y 7), utiliza pHmetro Orion 940 según Instructivo (IO-CCFQ31) o cinta indicadora de pH.
- 6.24. Si los resultados de pH no están dentro de los parámetros, informa al Operario de producción para que realice el enjuague nuevamente. De lo contrario, registra y firma los resultados en las listas de chequeo correspondientes a cada equipo desactivado
- 6.25. Entrega el resultado y el registro al Jefe Área de Producción

Jefe Área de Producción

- 6.26. Recibe el Anexo según el equipo desactivado, si los resultados del análisis de trazas de solución desactivante están fuera de parámetros, informa al operario que realice un segundo enjuague con agua destilada para eliminar restos del agente desactivante.
- 6.27. Si los resultados son conformes informa al operario de producción que la desactivación del equipo está culminada.

MANUAL DE BPM/ISO GERENCIA DE PRODUCCION DEPARTAMENTO DE INYECTABLES ESTEROIDES		
SOP N°: 15-009	Desactivación de Equipos de Elaboración y Filtrado.	Capitulo: II
Fecha de Vigencia: Vigente	Edición N°: 01	Revisión: Trienal
		Pagina:7/9

Inspector de Aseguramiento de la Calidad

- 6.28. Realiza solicitud de análisis para determinación de trazas de producto según sea el caso.
- 6.29. Toma las muestras de trazas de producto en: Porta Filtro (adaptador entrada y salida (N°1) (N°3) respectivamente, plato superior (N°6), rejilla de soporte (N°10), plato inferior (N°12)), en los tanques (superficie interna y tapa), y en el agitador (Varilla, aspa de agitación) según procedimiento correspondiente
- 6.30. Entrega las muestras identificadas y la solicitud de análisis al Laboratorio de Control de Calidad

Analista de Control de Calidad

- 6.31. Recibe las muestras identificadas y procede a determinar las trazas de productos, según Método Analítico correspondiente
- 6.32. Registra y firma los resultados en el formato "Reporte de determinación de trazas de producto en materiales, máquinas, equipos y áreas", Anexo: 04-004-A01..
- 6.33. Entrega el resultado y el registro del análisis de trazas al Gerente de Control de Calidad junto con la etiqueta de aprobado de trazas, en caso de estar conforme.
- 6.34. En caso de una no conformidad realiza el reporte y notifica al Inspector de Aseguramiento de la Calidad para que se aplique nuevamente la desactivación al equipo

Gerente de Control de Calidad

- 6.35. Revisa y firma el resultado en el formato "Reporte de determinación de trazas de producto en materiales, máquinas, equipos y áreas", Anexo: 04-004-A01, y en la etiqueta de aprobado.
- 6.36. Entrega al Inspector de Aseguramiento de la Calidad la etiqueta, para que sean entregados al Jefe Área de Producción

Inspector de Aseguramiento de la Calidad

- 6.37. Entrega etiqueta de aprobado de trazas al Jefe Área de Producción
- 6.38. Notifica la conformidad de los resultados al Operario de Producción

MANUAL DE BPM/ISO GERENCIA DE PRODUCCION DEPARTAMENTO DE INYECTABLES ESTEROIDES		
SOP N°: 15-009	Desactivación de Equipos de Elaboración y Filtrado.	Capitulo: II
Fecha de Vigencia: Vigente	Edición N°: 01	Revisión: Trienal
		Pagina:8/9

6.39. En caso de no conformidad debe indicarle al Jefe Área de Producción para que se inicie el proceso nuevamente.

Jefe Área de Producción

6.40. Recibe el reporte de Determinación de trazas de producto en materiales, máquinas, equipos y áreas y la etiqueta de Aprobado de trazas de producto y lo anexa al Expediente Técnico del Lote del producto que se va a comenzar a elaborar.

Operario de Producción

6.41. Realiza el ultimo enjuague a los equipos, con aproximadamente 5 litros de agua destilada para el porta filtro (Figura 7.1), y el agitador y 20 litros de agua destilada para los tanques, seca el exceso de agua destilada con paño que no desprenda partículas limpio.

6.42. Arma las piezas del Porta Filtro (Figura 7.1); plato superior (6), adaptador entrada y salida (1), (2) y(3), rejilla de soporte (10), plato inferior (12), pantalla de soporte (9), O-ring grueso (7), O-ring delgado (11), colocándolas de la forma en que se aprecia en la Figura 7.1 (Aplica solo al porta filtro)

6.43. Recoge y limpia todos los utensilios utilizados en la desactivación y los guarda en su lugar de almacenamiento.

6.44. Antes de realizar la filtración de un nuevo producto realiza el montaje de la membrana según SOP N° 14-011 (aplica al porta filtro).

6.45. Esteriliza el Porta Filtro con la membrana según SOP N° 15-021. "Esterilización de Materiales y Equipos, antes de introducirlo al Área Estéril (aplica al porta filtro).

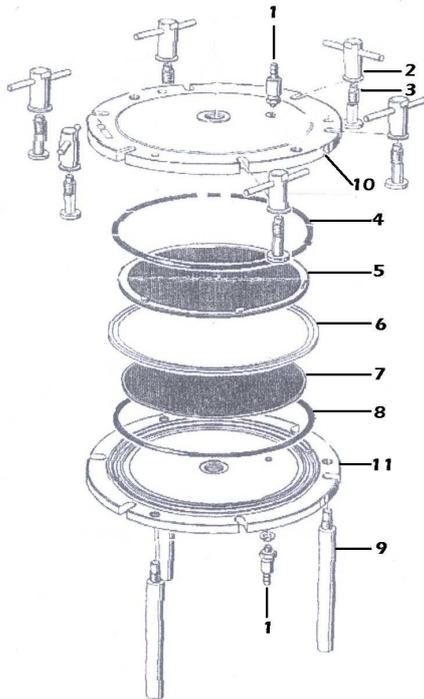
Jefe Área de Producción

6.46. Supervisa que se realizó la desactivación de los equipos y firma los Anexos: 15-009-A03"Lista de Chequeo de Desactivación del Porta Filtro",15-009-A01. "Lista de Chequeo de Desactivación de los Tanques de Elaboración, Filtrado y Recolección", Anexo: 15-009-A02. "Lista de Chequeo de Desactivación del Agitador", en señal de supervisada la desactivación de los equipos

MANUAL DE BPM/ISO GERENCIA DE PRODUCCION DEPARTAMENTO DE INYECTABLES ESTEROIDES		
SOP N°: 15-009	Desactivación de Equipos de Elaboración y Filtrado.	Capitulo: II
Fecha de Vigencia: Vigente	Edición N°: 01	Revisión: Trienal Pagina:9/9

7. FIGURA

7.1 Figura del Porta Filtro tipo Plato.



Leyenda:

1. Válvula de purga.
2. Mariposa del clamps.
3. Espárrago del clamps.
4. O-ring superior.
5. Rejilla superior de presión.
6. Pantalla de soporte..
7. Rejilla inferior de presión.
8. O-ring inferior.
9. Soporte del porta filtro.
- 10.Plato superior.
- 11.Plato inferior.

ANEXO III. Procedimiento de “Limpieza del área de elaboración de inyectables esteroides”

MANUAL DE BPM GERENCIA DE PRODUCCION DEPARTAMENTO DE INYECTABLES ESTEROIDES			
SOP N°: 15-006	Limpieza del Área de Elaboración de Inyectables Esteroides.	Capitulo: II	
Fecha de Vigencia: Vigente	Edición N°: 01	Revisión: Trienal	Pagina: 1/9

1. OBJETIVO

Describir el Método de la limpieza del Área de Elaboración de Inyectables Esteroides, a fin de eliminar residuos de productos, agentes de limpieza, así como microorganismos o cualquier foco de contaminación que puedan alterar la calidad del producto.

2. ALCANCE

Se aplica al Departamento de Inyectables Esteroides, en las siguientes áreas:

- Cuarto de Preparación 1.
- Cuarto de Preparación 2.
- Pasillo de Circulación del área de Elaboración.
- Esclusa de cambio del área de Elaboración.

3. RESPONSABLES

- Operario de Limpieza.
- Inspector de Control de Calidad.
- Jefe del Departamento.

4. DOCUMENTACION

- Anexo: 09-002-A09. "Tarjeta de Área Limpia".
- Anexo: 09-002-A10. "Tarjeta de Área por Limpiar".
- Anexo: 15-006-A01. "Lista de Chequeo de Limpieza del área de Elaboración de Inyectables Esteroides".
- Anexo: MP-PR001A01. "Soluciones de Limpieza para Áreas Limpias (Clase 10000/100000)".
- MP-PR001. Método de Preparación "Soluciones de Limpieza para Áreas Limpias (Clase 10000/ 100000)".
- Manual de Operaciones y Buenas Prácticas de Limpieza. MAINT SYSTEM'S RD, C.A. Procedimiento de Limpieza de Áreas de Inyectables Esteroides.

Elaborado por:	Revisado por:	Aprobado por:
Aseguramiento de la Calidad	Jefe de Área	Gerente de Planta

MANUAL DE BPM GERENCIA DE PRODUCCION DEPARTAMENTO DE INYECTABLES ESTEROIDES		
SOP N°: 15-006	Limpieza del Área de Elaboración de Inyectables Esteroides.	Capitulo: II
Fecha de Vigencia: Vigente	Edición N°: 01	Revisión: Trienal
		Pagina: 2/9

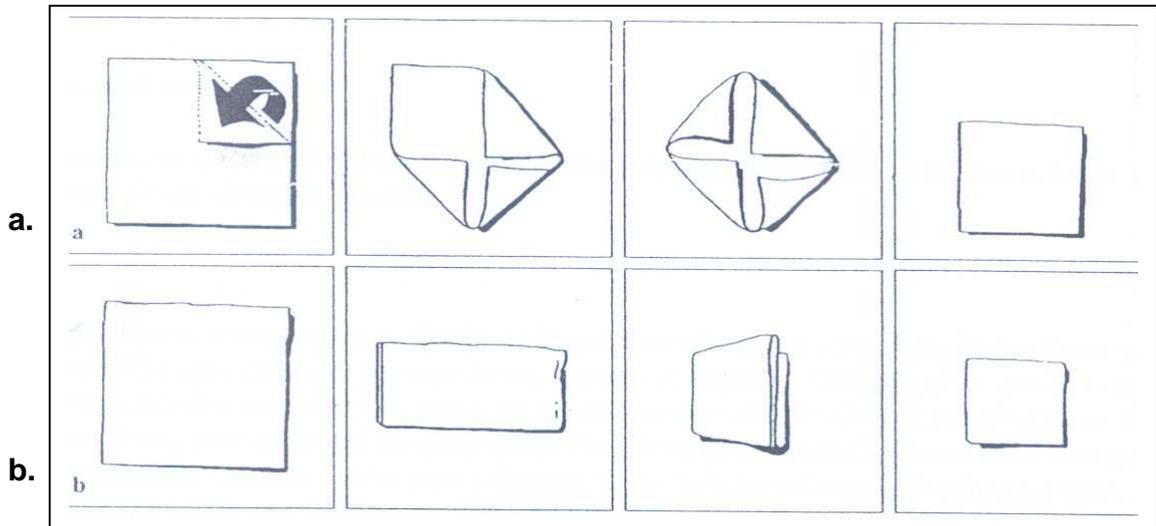
5. POLÍTICAS Y NORMAS

Generales.

- 5.1. El Operario de Limpieza debe verificar inicialmente que los equipos estén cubiertos y protegidos.
- 5.2. ***En ningún caso el Operario de Limpieza limpiará o tendrá contacto físico alguno con estos equipos.***
- 5.3. La limpieza diaria se debe realizar con la aspiradora específica del área, y se debe aspirar el piso (de adentro hacia fuera), con movimientos unidireccionales y solapados, a continuación se debe pasar los lampazos por el piso (de adentro hacia fuera), con movimientos unidireccionales y solapados.
- 5.4. Se debe realizar la limpieza general en todas las superficies del área y las instalaciones de los servicios correspondientes, una vez a la semana o cuando hay cambio de producto.
- 5.5. El método de limpieza es manual.
- 5.6. Durante el proceso de limpieza se debe mantener la superficie del paño que entra en contacto con la superficie a limpiar lo más limpia posible, para ello el paño se dobla en cuartos, siguiendo una secuencia establecida. A medida que avanza el proceso de limpieza se va desdoblado y doblando el paño para así disponer siempre de la parte más limpia según la figura N°1 (a) (ver página 3/10) si el paño no tiene los bordes sellados y la figura 1 (b) si los tiene.
- 5.7. La limpieza se debe realizar iniciando por la superficie interna del área de arriba hacia abajo, y de adentro hacia fuera con movimientos solapados, al finalizar la limpieza en la superficie interna se comienza con la superficie externa rigiendo con los principios de arriba hacia abajo y movimientos solapados.
- 5.8. La limpieza diaria implica una limpieza sencilla seca y húmeda.
- 5.9. La limpieza general o profunda implica, limpieza seca y húmeda.
- 5.10. El método de limpieza a utilizar es aspiración (limpieza al seco), aplicación manual (limpieza húmeda).

MANUAL DE BPM GERENCIA DE PRODUCCION DEPARTAMENTO DE INYECTABLES ESTEROIDES			
SOP N°: 15-006	Limpieza del Área de Elaboración de Inyectables Esteroides.		Capitulo: II
Fecha de Vigencia: Vigente	Edición N°: 01	Revisión: Trienal	Pagina: 3/9

Figura1.



5.11. En tal caso que la limpieza se realice después de la jornada de trabajo la verificación que realiza el Operario del Área y el Inspector de Control de Calidad, se deben realizar a primera hora del día siguiente.

Relativas al Personal.

- 5.12. El Operario de Limpieza debe utilizar el Uniforme y calzado de trabajo, especial para trabajo exclusivo en áreas de producción.
- 5.13. El Jefe del Departamento debe ser el responsable de supervisar la limpieza.
- 5.14. El Inspector de Control de Calidad debe ser el responsable de verificar la limpieza.

Relativas a los Equipos y Materiales.

- 5.15. Se debe verificar las especificaciones de las soluciones de limpieza a utilizar (nombre, concentración, fecha de vencimiento).
- 5.16. Las soluciones utilizadas para la limpieza del Área deben ser preparadas según MP-PR001-A01. Método de Preparación "Soluciones de Limpieza para Áreas Limpias (Clase 10000/ 100000)".
- 5.17. El agua utilizada para realizar el último enjuague debe ser agua destilada.

MANUAL DE BPM GERENCIA DE PRODUCCION DEPARTAMENTO DE INYECTABLES ESTEROIDES		
SOP N°: 15-006	Limpieza del Área de Elaboración de Inyectables Esteroides.	Capitulo: II
Fecha de Vigencia: Vigente	Edición N°: 01	Revisión: Trienal
		Pagina: 4/9

- 5.18. El material utilizado para realizar la limpieza debe ser: Aspiradora (limpieza en seco), paños que no desprendan partículas (Limpieza húmeda), frasco dispensador, lampazo tipo esponja, tobo plástico con asa, carro mopeador: tobo de plástico y exprimidor, deben ser exclusivos del departamento de Inyectables Esteroides.
- 5.19. Los implementos de limpieza y materiales, una vez limpios deben ubicarse en sitios especiales para almacenar: Materiales de limpieza, productos químicos (detergentes) correspondientes al Departamento de Inyectables Esteroides.

Relativas a las Medidas de Seguridad

- 5.20. Para realizar la limpieza de las áreas se deben utilizar los implementos de seguridad necesarios tales como: guantes de goma, botas antiresbalantes y lentes de seguridad (si es necesario).

Relativas a la Documentación

- 5.21. Los resultados de la limpieza diaria y General del área, deben registrarse en el Anexo: 15-006-A01. "Lista de Chequeo de Limpieza del área de Elaboración", estar firmadas por el Operario de limpieza quien la ejecuta e Inspector de Control de Calidad quien la verifica.
- 5.22. Antes de realizar la limpieza el Operario de Limpieza, debe revisar la Tarjeta de Área por Limpiar, Anexo: 09-002-A10; a fin de conocer el tipo de limpieza, las soluciones y concentración a utilizar, entre otras, para luego, retirarla.
- 5.23. Una vez realizada la limpieza del Área el Operario debe identificarla con la Tarjeta de Área Limpia, Anexo: 09-002-A09.
- 5.24. La Tarjeta de Área Limpia, Anexo: 09- 002-A09 debe ser retirada al volver a utilizar el área y la misma debe adjuntarse al Sobre del Expediente Técnico del Lote.

6. PROCEDIMIENTO

Operario de Limpieza

Limpieza Diaria

Al Finalizar la Faena de Trabajo

- 6.1. Revisa la Tarjeta de Área por Limpiar, Anexo: 09-002-A10, para conocer el tipo de limpieza, las soluciones y concentraciones a utilizar.

MANUAL DE BPM GERENCIA DE PRODUCCION DEPARTAMENTO DE INYECTABLES ESTEROIDES		
SOP N°: 15-006	Limpieza del Área de Elaboración de Inyectables Esteroides.	Capitulo: II
Fecha de Vigencia: Vigente	Edición N°: 01	Revisión: Trienal Pagina: 5/9

- 6.2. Con la aspiradora del área, aspira el piso, de adentro hacia afuera y con movimientos unidireccionales y solapados, hasta eliminar la mayor cantidad de polvo de las Áreas de Elaboración.
- 6.3. Humedece un lampazo en agua destilada, luego frota el piso con movimientos unidireccionales y solapados de adentro hacia afuera.
- 6.4. Registra la limpieza realizada, en el Anexo: 15-006-A01. "Lista de Chequeo de Limpieza del Área de Elaboración de Inyectables Esteroides", en señal de Ejecutado como diaria.
- 6.5. Solicita al Operario del Área e Inspector de Control de Calidad, para verificar la limpieza.
- 6.6. Firma en el Anexo: 15-006-A01. "Lista de Chequeo de Limpieza del Área de Elaboración de Inyectables Esteroides", en señal de Conformidad.

5. Inspector de Control de Calidad

- 6.7. Verifica y firma en el Anexo: 15-006-A01. "Lista de Chequeo de Limpieza del Área de Elaboración de Inyectables Esteroides", en señal de Conformidad.

Operario de Limpieza

Limpieza General del Área (Flujo de Aire Vertical).

Limpieza del Techo.

- 6.8. Revisa la Tarjeta de Área por Limpiar, Anexo: 09-002-A10, para conocer el tipo de limpieza, las soluciones y concentraciones a utilizar.
- 6.9. Retira la Tarjeta de Área por Limpiar y coloca en la carpeta correspondiente. (Al finalizar el Lote o corrida).
- 6.10. Con la aspiradora del área, aspira las superficies del cuarto, iniciando por las lámparas, rejillas de aire acondicionado y por último el techo; con movimientos unidireccionales y solapados de adentro hacia afuera, hasta eliminar la mayor cantidad de polvo.
- 6.11. Agrega en el primer compartimiento (son dos (2)) del carro mopeador aproximadamente 3 litros de la solución limpiadora, preparada según Anexo: MP-PR001-A01; Soluciones de Limpieza para Áreas Limpias (Clase 10000/ 100000).
- 6.12. Agrega en el segundo compartimiento 10L de agua destilada.
- 6.13. Sumerge un paño que no desprenda partículas o lampazo tipo esponja, en el primer compartimiento de la solución limpiadora, preparada según MP-PR001-A01, hasta impregnar.
- 6.14. Limpia el techo con movimientos unidireccionales y solapados de adentro hacia afuera (cuidando de no mojar las lámparas y rejillas de aire acondicionado). Deja en exposición por cinco (5) minutos.

MANUAL DE BPM GERENCIA DE PRODUCCION DEPARTAMENTO DE INYECTABLES ESTEROIDES		
SOP N°: 15-006	Limpieza del Área de Elaboración de Inyectables Esteroides.	Capitulo: II
Fecha de Vigencia: Vigente	Edición N°: 01	Revisión: Trienal Pagina: 6/9

- 6.15. Repite esta operación nuevamente, pero enjuaga el paño que no desprenda partículas o lampazo tipo esponja, en el segundo compartimiento que tiene agua destilada, hasta remover la suciedad, extrae la mayor cantidad de agua del paño o lampazo.
- 6.16. Repite los pasos 6.12 y 6.13.
- 6.17. Con un paño que no desprenda partículas humedecido en la solución preparada según Anexo: MP-PR001-A01 (casi seco), limpia las lámparas y rejillas de aire acondicionado, con movimientos unidireccionales y solapados de adentro hacia fuera.
- 6.18. Con un paño que no desprenda partículas humedecido en agua destilada (casi seco), enjuaga las lámparas y rejillas de aire acondicionado, con movimientos unidireccionales y solapados de adentro hacia afuera. Repite el enjuague tres (3) veces más, hasta eliminar la solución limpiadora.

Limpieza de las Paredes

- 6.19. Con la aspiradora del área, aspira las superficies de las paredes, iniciando por el toma corriente, vidrios, rejillas de extracción y por último las paredes; con movimientos unidireccionales y solapados de arriba hacia abajo, hasta eliminar la mayor cantidad de polvo.
- 6.20. Agrega en el primer compartimiento del carro mopeador aproximadamente 5 litros de la solución limpiadora, preparada según Anexo: MP-PR001-A01; Soluciones de Limpieza para Áreas Limpias (Clase 10000/100000).
- 6.21. Agrega en el segundo compartimiento 10 litros de agua destilada.
- 6.22. Sumerge un paño que no desprenda partículas o lampazo tipo esponja, en el primer compartimiento de la solución limpiadora preparada según Anexo: MP-PR001-A01, hasta impregnar.
- 6.23. Limpia las paredes con movimientos unidireccionales y solapados de arriba hacia abajo (cuidando de no mojar puertas, manillas y rejillas de extracción). Deja en exposición por cinco (5) minutos.
- 6.24. Repite esta operación nuevamente, pero enjuaga el paño que no desprenda partículas o lampazo tipo esponja, en el segundo compartimiento con agua destilada, hasta remover la suciedad, extrae la mayor cantidad de agua del paño o lampazo.
- 6.25. Repite los pasos 6.22 y 6.23.
- 6.26. Con un paño que no desprenda partículas o lampazo tipo esponja, humedecido en la solución limpiadora preparada según Anexo: MP-PR001-A01, limpia puertas, manillas y rejillas de extracción, con movimientos unidireccionales y solapados de arriba hacia abajo.
- 6.27. Con un paño que no desprenda partículas o lampazo tipo esponja, humedecido en agua destilada a temperatura ambiente, enjuaga puertas, manillas y rejillas de extracción, con movimientos unidireccionales y

MANUAL DE BPM GERENCIA DE PRODUCCION DEPARTAMENTO DE INYECTABLES ESTEROIDES		
SOP N°: 15-006	Limpieza del Área de Elaboración de Inyectables Esteroides.	Capitulo: II
Fecha de Vigencia: Vigente	Edición N°: 01	Revisión: Trienal
		Pagina: 7/9

solapados de arriba hacia abajo. Repite el enjuague tres (3) veces más, hasta eliminar restos de la solución preparada.

Enjuague de las Superficies

Enjuague del Techo.

- 6.28. Agrega en ambos compartimientos del carro mopeador aproximadamente 10 litros de agua destilada a temperatura ambiente.
- 6.29. Sumerge un paño que no desprenda partículas o lampazo tipo esponja, en el primer compartimiento de agua destilada, hasta impregnar, pasa por el Techo con movimientos unidireccionales y solapados, de adentro hacia fuera. (cuidando de no mojar las lámparas y rejillas de aire acondicionado).
- 6.30. Sumerge el paño que no desprenda partículas o lampazo tipo esponja, en el segundo compartimiento, para eliminar la suciedad y la solución limpiadora; extrae la mayor cantidad de agua del paño o lampazo. Sumerge nuevamente en el primer compartimiento y pasa nuevamente por la superficie. (Manteniendo el método y dirección).
- 6.31. Cambia el agua de los compartimientos del carro mopeador y repite el proceso del enjuague, desde el paso 6.28 hasta 6.29; dos (2) veces más, hasta eliminar la solución limpiadora.
- 6.32. Con un paño que no desprenda partículas o lampazo tipo esponja, seca la superficie del techo con movimientos unidireccionales y solapados, de adentro hacia afuera, hasta eliminar restos de humedad.

Enjuague de las Paredes.

- 6.33. Agrega en ambos compartimientos del carro mopeador aproximadamente 10L de agua destilada a temperatura ambiente.
- 6.34. Sumerge un paño que no desprenda partículas o lampazo tipo esponja, en el primer compartimiento de agua destilada, hasta impregnar, pasa por las paredes con movimientos unidireccionales y solapados, de arriba hacia abajo. (cuidando de no mojar las ventanas, vidrios, marcos de las ventanas, puertas, manillas y rejillas de extracción)
- 6.35. Sumerge el paño que no desprenda partículas o lampazo tipo esponja, en el segundo compartimiento, para eliminar la suciedad, restos de la solución limpiadora y extrae la mayor cantidad de agua del paño o lampazo. Sumerge nuevamente en el primer compartimiento y pasa nuevamente por la superficie. (Manteniendo el método y dirección)
- 6.36. Cambia el agua en el compartimiento del carro mopeador y repite el proceso del enjuague, desde el punto 6.33 hasta 6.34; dos (2) veces más, hasta eliminar la solución limpiadora.

MANUAL DE BPM GERENCIA DE PRODUCCION DEPARTAMENTO DE INYECTABLES ESTEROIDES		
SOP N°: 15-006	Limpieza del Área de Elaboración de Inyectables Esteroides.	Capitulo: II
Fecha de Vigencia: Vigente	Edición N°: 01	Revisión: Trienal
		Pagina: 8/9

6.37. Con un paño que no desprenda partículas o lampazo tipo esponja, seca la superficie de las paredes con movimientos unidireccionales y solapados, de arriba hacia abajo, hasta eliminar restos de humedad.

Limpieza de la Superficie

Limpieza del Piso.

- 6.38. Con la aspiradora del área, aspira las superficies del piso, con movimientos unidireccionales y solapados de adentro hacia afuera, hasta eliminar la mayor cantidad de polvo.
- 6.39. Agrega en el primer compartimiento del carro mopeador aproximadamente 5 litros de la solución limpiadora, preparada según Anexo: MP-PR001-A01.
- 6.40. Agrega en el segundo compartimiento 10 litros de agua destilada.
- 6.41. Sumerge un lampazo tipo esponja, en el primer compartimiento de la solución limpiadora preparada según Anexo: MP-PR001-A01, hasta impregnar.
- 6.42. Limpia el piso y las curvas sanitarias con movimientos unidireccionales y solapados de adentro hacia fuera (cuidando de no mojar el mesón). Deja en exposición por cinco (5) minutos.
- 6.43. Repite esta operación nuevamente, pero enjuaga el lampazo tipo esponja, en el segundo compartimiento con agua destilada, para remover la suciedad y extrae la mayor cantidad de agua del lampazo. Sumerge nuevamente en el primer compartimiento y pasa nuevamente por la superficie. (Manteniendo el método y dirección).

Enjuague de la Superficie.

Enjuague del Piso.

- 6.44. Agrega en ambos compartimientos del carro mopeador aproximadamente 5 litros de agua destilada a temperatura ambiente.
- 6.45. Sumerge un lampazo tipo esponja, en el primer compartimiento de agua destilada, hasta impregnar, pasa por el piso y curvas sanitarias con movimientos unidireccionales y solapados, de adentro hacia afuera.
- 6.46. Sumerge el lampazo tipo esponja, en el segundo compartimiento, para eliminar la suciedad y extrae la mayor cantidad de agua del lampazo. Sumerge nuevamente en el primer compartimiento y pasa nuevamente por la superficie. (Manteniendo el método y dirección).
- 6.47. Repite el proceso del enjuague, desde el punto del 6.44 hasta 6.46; tres (3) veces más, hasta eliminar la solución limpiadora.
- 6.48. Para el secado del piso, escurre con la ayuda del haragán, con movimientos unidireccionales y solapados de adentro hacia fuera, hasta eliminar rastros de humedad y seca con un lampazo.

MANUAL DE BPM GERENCIA DE PRODUCCION DEPARTAMENTO DE INYECTABLES ESTEROIDES		
SOP N°: 15-006	Limpieza del Área de Elaboración de Inyectables Esteroides.	Capitulo: II
Fecha de Vigencia: Vigente	Edición N°: 01	Revisión: Trienal
		Pagina: 9/9

Operario de Limpieza

- 6.49. Firma el Anexo: 15-006-A01. "Lista de Chequeo de Limpieza del Área de Elaboración de Inyectables Esteroides".
- 6.50. Notifica al Operario del Área e Inspector de Control de Calidad para que verifique la limpieza.
- 6.51. Recoge los implementos y materiales utilizados en la limpieza, limpia, seca y guarda en el lugar destinado para ello.

Inspector de Control de Calidad

- 6.52. Verifica y firma el Anexo: 15-006-A01. "Lista de Chequeo de Limpieza del Área de Elaboración de Inyectables Esteroides".

Jefe del Departamento

- 6.53. Supervisa la limpieza en el cuarto que corresponda.
- 6.54. Supervisa que el Anexo: 15-006-A01. "Lista de Chequeo de Limpieza del Área de Elaboración de Inyectables Esteroides", fue realizado y verificado por el Personal correspondiente.
- 6.55. Coloca la Tarjeta de Área Limpia, Anexo 09-002-A09; en un lugar visible.

**ANEXO IV. Procedimiento de “Desactivación del
área de elaboración”**

MANUAL DE BPM/ISO GERENCIA DE PRODUCCION DEPARTAMENTO DE INYECTABLES ESTEROIDES			
SOP N°: 15-010	Desactivación del Área de Elaboración.		Capitulo: II
Fecha de Vigencia: Vigente	Edición N°: 01	Revisión: Trienal	Pagina: 1/6

1. OBJETIVO

Realizar la desactivación del área de elaboración de productos esteroides y campañas de Antibióticos al culminar la limpieza de la misma, a fin de eliminar el principio activo de los productos y por consiguiente, prevenir la contaminación cruzada

2. ALCANCE

Aplica al área de elaboración en el Departamento de Inyectables Esteroides

3. RESPONSABLES

- Operario de Producción
- Jefe Área de Producción
- Inspector de Aseguramiento de la Calidad
- Gerente de Control de Calidad
- Analista de Control de Calidad

4. DOCUMENTACION

- SOP N° 04-004. "Determinación de trazas de esteroides, antibióticos y sulfas en materiales, máquinas, equipos y áreas".
- SOP N° 09-007 "Tratamiento de las Aguas Residuales provenientes de la Limpieza de Áreas y Equipos en contacto directo con el Producto de tipo Antibiótico y/o Esteroides".
- SOP N° 15-006. "Limpieza y Desinfección del Área de Elaboración de Inyectables Esteroides".
- Anexo: 04-004-A01. "Reporte de trazas de producto de esteroides, antibióticos y sulfas en materiales, máquinas, equipos y áreas".
- Anexo 09-002-A11. "Tarjeta de Área Limpia"
- Anexo: 15-010-A01. "Lista de Chequeo de Desactivación del Área de Elaboración".
- MP-PR003. Método de Preparación "Solución Desactivante".
- Anexo MP-PR003-A05. Soluciones Desactivantes en las Áreas de Producción

Elaborado por:	Revisado por:	Aprobado por:
Aseguramiento de la Calidad	Gerente de Producción	Gerente de Planta

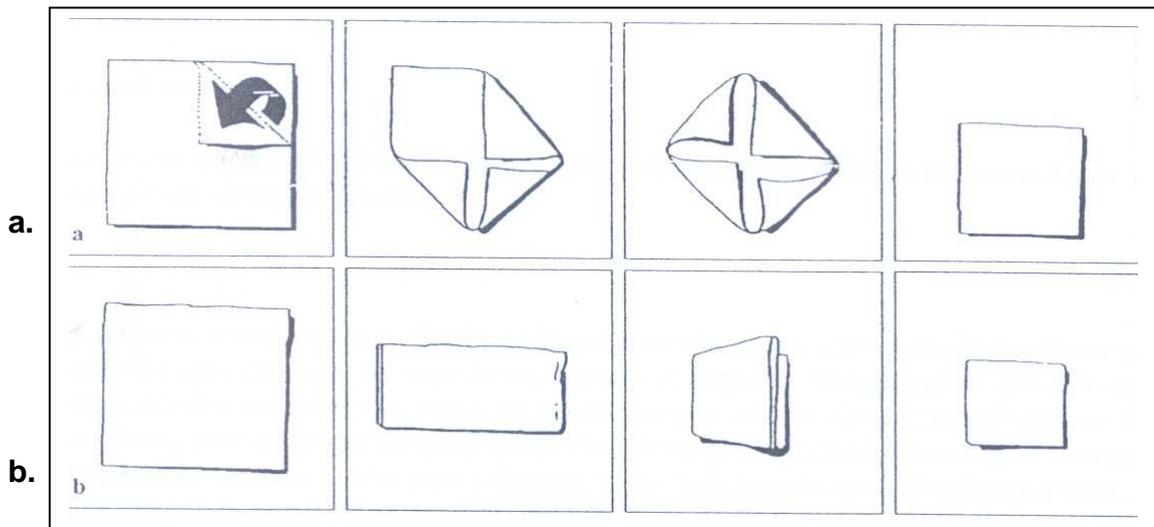
MANUAL DE BPM/ISO GERENCIA DE PRODUCCION DEPARTAMENTO DE INYECTABLES ESTEROIDES			
SOP N°: 15-010	Desactivación del Área de Elaboración.		Capitulo: II
Fecha de Vigencia: Vigente	Edición N°: 01	Revisión: Trienal	Página: 2/6

5. POLITICAS Y NORMAS

• Generales.

- 5.1. Se debe realizar la desactivación del área de elaboración al finalizar una limpieza cuando se vaya a cambiar de principio activo de un producto de esteroides a antibióticos o productos no esteroides y al finalizar las campañas de antibióticos
- 5.2. La desactivación no debe alterar la superficie a limpiar y no debe ser un factor de transferencia de contaminación química ni microbiológica.
- 5.3. El método de desactivación a utilizar es manual.
- 5.4. Durante el proceso de desactivación se debe mantener la superficie del paño que entra en contacto con la superficie a desactivar lo más limpia posible, para ello el paño se dobla en cuartos, siguiendo una secuencia establecida. A medida que avanza el proceso de desactivación se va desdoblado y doblando el paño para así disponer siempre de la parte más limpia según la figura N°1 (a) si el paño no tiene los bordes sellados y la figura 1 (b) si los tiene.

Figura1.



- 5.5. La desactivación se debe realizar con movimientos unidireccionales y solapados.
- 5.6. Debe recolectarse el agua de lavado del área, cuando se realizó la limpieza a fin de tratar el agua según SOP N° 09-007 "Tratamiento de las aguas residuales del lavado de equipos, áreas de elaboración y llenado de antibióticos y/o esteroides".

MANUAL DE BPM/ISO GERENCIA DE PRODUCCION DEPARTAMENTO DE INYECTABLES ESTEROIDES			
SOP N°: 15-010	Desactivación del Área de Elaboración.		Capitulo: II
Fecha de Vigencia: Vigente	Edición N°: 01	Revisión: Trienal	Pagina: 3/6

Relativas al personal.

- 5.7. Los operarios de producción son los responsables de realizar la desactivación del área de elaboración en el Departamento de Inyectables Esteroides.
- 5.8. El Jefe Área de Producción es el responsable de supervisar la desactivación del área de elaboración en el Departamento de Inyectables Esteroides.
- 5.9. El Inspector de Aseguramiento de la Calidad es la persona responsable de verificar la desactivación del área de elaboración en el Departamento de Inyectables Esteroides.
- 5.10. La toma de muestras y traslado de las mismas, deben ser realizadas por el Inspector de Aseguramiento de la Calidad. Cuando éste no las pueda realizar, la tarea le corresponde al Operario de producción

Relativas a los Equipos y Materiales.

- 5.11. Se debe verificar las especificaciones de las soluciones de desactivación a utilizar (nombre, concentración, fecha de vencimiento).
- 5.12. La solución desactivante a escoger debe ser según anexo MP-PR003-A05.
- 5.13. El agua utilizada para eliminar la solución desactivante debe ser agua destilada.
- 5.14. El material de desactivación a utilizar debe ser: paños que no desprendan partículas, tobos de acero inoxidable, esponjas y deben ser exclusivos del área.
- 5.15. Los paños para la limpieza y desactivación deben ser de mezclas de poliéster, celulosa, poliamida, poliuretano, polipropileno o nylon, deben ser compatibles con las soluciones de desactivación.
- 5.16. Una vez culminado el proceso de desactivación deben lavarse y desinfectarse todos los implementos utilizados.
- 5.17. Los implementos utilizados para la desactivación deben ser de uso exclusivo del departamento de inyectables esteroides.
- 5.18. Los implementos de desactivación una vez limpios deben ubicarse en sitios especiales para almacenar: materiales de limpieza, productos químicos (detergentes, desinfectantes) e incluso uniformes.

Relativas a las Medidas de Seguridad.

- 5.19. Para realizar la desactivación del área de elaboración se deben utilizar los implementos de seguridad como: tapabocas, guantes y lentes de seguridad.

Relativas a la Documentación.

- 5.20. Los resultados de la desactivación del área de elaboración deben ser colocados en el Anexo: 15-010-A01. "Lista de chequeo de Desactivación del Área de Elaboración".
- 5.21. Una vez realizada la desactivación del área de elaboración debe identificarse con la tarjeta de área limpia Anexo 09-002-A11

MANUAL DE BPM/ISO GERENCIA DE PRODUCCION DEPARTAMENTO DE INYECTABLES ESTEROIDES			
SOP N°: 15-010	Desactivación del Área de Elaboración.		Capitulo: II
Fecha de Vigencia: Vigente	Edición N°: 01	Revisión: Trienal	Página: 4/6

6. PROCEDIMIENTO

Operario de Producción

- 6.1. Luego de realizar la limpieza del área de elaboración según SOP N° 15-006 “Limpieza del Área de Elaboración de Inyectables Esteroides”, procede a la desactivación del área.
- 6.2. Coloca en un tobo de acero inoxidable mil quinientos (1500) mL de solución desactivante preparada según Método de Preparación “Soluciones Desactivante” MP-PR003.
- 6.3. Aplica la solución desactivante con paños que no desprendan partículas en todas las superficies; lámparas, rejillas, extractores.
- 6.4. Aplica solución desactivante, utilizando lampazo y/o paños que no desprendan partículas, en el Techo en dirección de adentro hacia afuera con movimientos unidireccionales y solapados.
- 6.5. Aplica solución desactivante utilizando, lampazo y/o paños que no desprendan partículas en las paredes en dirección de arriba hacia abajo e incluye las curvas sanitarias con movimientos unidireccionales y solapados.
- 6.6. Aplica la solución desactivante con paños que no desprendan partículas en todas las superficies del departamento; ventanas, vidrios, mesones, puertas, manillas, bancos, en dirección de arriba hacia abajo y de adentro hacia fuera según corresponda con movimientos unidireccionales y solapados.
- 6.7. Aplica solución desactivante utilizando lampazo y paños que no desprendan partículas en el piso en dirección de adentro hacia fuera, cuidando no pisar lo que ya se desactivó, con movimientos unidireccionales y solapados.
- 6.8. Deja actuar la solución desactivante por espacio de veinte (20) minutos, de manera de asegurar la inactivación del producto.
- 6.9. Al culminar el tiempo de contacto enjuaga tres (3) veces con aproximadamente cinco (5) Litros de agua destilada con un paño que no desprenda partículas limpio: el techo, rejillas, lámparas, extractores, ventanas, vidrios, puertas, manillas, mesones, bancos y paredes con movimientos unidireccionales y solapados enjuagando el paño en cada pasada.
- 6.10. Enjuaga el tobo del carrito mopeador con agua destilada y le coloca aproximadamente veinte (20) Litros de agua destilada para enjuagar.
- 6.11. Enjuaga el piso con paños o lampazos que no desprendan partículas, limpios y humedecidos en agua destilada, en dirección de adentro hacia fuera con movimientos unidireccionales y solapados.
- 6.12. Recoge y limpia todos los utensilios de desactivación y los guarda en su lugar de almacenamiento.

MANUAL DE BPM/ISO GERENCIA DE PRODUCCION DEPARTAMENTO DE INYECTABLES ESTEROIDES			
SOP N°: 15-010	Desactivación del Área de Elaboración.		Capitulo: II
Fecha de Vigencia: Vigente	Edición N°: 01	Revisión: Trienal	Pagina: 5/6

Jefe Área de Producción

- 6.14. Realiza solicitud de análisis para la determinación de trazas de producto y entrega al Inspector de Aseguramiento de la Calidad

Inspector de Aseguramiento de la Calidad

- 6.15. Verifica que se realizó la desactivación del área y firma la Lista de Chequeo de Desactivación del Área de Elaboración Anexo 15-010-A01, en señal de verificada dicha desactivación
- 6.16. Toma las muestras de trazas de producto en el área de elaboración, según procedimiento correspondiente
- 6.17. Entrega la muestra y solicitud de análisis al Analista de Control de Calidad.

Analista de Control de Calidad

- 6.18. Recibe las muestras y procede a determinar las trazas de producto según Método Analítico establecido
- 6.19. Registra y firma los resultados en el formato "Reporte de determinación de trazas de producto en materiales, máquinas, equipos y áreas", Anexo: 04-004-A01.
- 6.20. Entrega el resultado y el registro del análisis de trazas al Gerente de Control de Calidad junto con la etiqueta de aprobado de trazas, en caso de estar conforme.
- 6.21. En caso de una no conformidad realiza el reporte y notifica al Inspector de Aseguramiento de la Calidad y al Gerente de Control de Calidad para que se aplique nuevamente la desactivación al área.

Gerente de Control de Calidad

- 6.22. Revisa y firma el resultado en el formato "Reporte de determinación de trazas de producto en materiales, máquinas, equipos y áreas" Anexo 04-004-A01, y en la etiqueta de aprobado.
- 6.23. Entrega al Inspector de Aseguramiento de la Calidad la etiqueta de aprobado para que sea entregada al Jefe Área de Producción y anexa registro a la documentación de control de calidad para el ETL

Inspector de Aseguramiento de la Calidad

- 6.24. Entrega etiqueta de aprobado de trazas al Jefe Área de Producción
- 6.25. Notifica la conformidad de los resultados al Jefe Área de Producción

Jefe Área de Producción

- 6.26. Si el resultado es no conforme; da instrucciones al operario de producción para que repita la desactivación hasta conformidad del mismo.

MANUAL DE BPM/ISO GERENCIA DE PRODUCCION DEPARTAMENTO DE INYECTABLES ESTEROIDES			
SOP N°: 15-010	Desactivación del Área de Elaboración.		Capítulo: II
Fecha de Vigencia: Vigente	Edición N°: 01	Revisión: Trienal	Página: 6/6

6.27. Anexa al expediente técnico del lote del producto que se va a elaborar; el aprobado de trazas del producto anterior.

Operario de Producción

6.28. Realiza último enjuague con paños que no desprendan partículas impregnados en agua destilada a todas las superficies del área, utiliza alrededor de diez (10) litros de agua destilada.

6.29. Previa a una nueva elaboración realiza desinfección del área según SOP N° 15-006.

Inspector de Aseguramiento de la Calidad

6.30. Verifica la desactivación del área de elaboración y firma el registro Lista de Chequeo de Desactivación del área de elaboración. Anexo: 15-010-A01, en señal de verificado.

Jefe Área de Producción

6.31. Supervisa la desactivación del área y firma el registro “Lista de chequeo de desactivación del área de elaboración”; Anexo: 15-010-A01, como supervisado.

ANEXO V. Procedimiento de “Determinación de trazas de esteroides en equipos” “Procedimiento en fase de aprobación”

MANUAL DE BPM/ISO GERENCIA DE CONTROL DE CALIDAD			
CÓDIGO: 04-014	Determinación de trazas de esteroides en equipos. "Procedimiento en Aprobación"		Capítulo: II
Fecha de Vigencia: Vigente	Edición N°: 01	Revisión: N/A	Páginas: 1/4

1. OBJETIVO

Describir los pasos a seguir para la determinación de trazas de productos esteroides en equipos luego del proceso de desactivación, a fin de garantizar la ausencia del principio activo del producto anterior y evitar la contaminación cruzada

2. ALCANCE

- Departamento de Inyectables Esteroides

3. RESPONSABLES

- Inspector de Aseguramiento de la Calidad
- Analista de Control de Calidad
- Gerente de Control de Calidad
- Jefe Área de Producción
- Jefe de Físico Químico
- Jefe de Microbiología
-

4. DOCUMENTACIÓN

- 04-004-A01 Reporte de Determinación de Trazas de Producto en Materiales, Máquinas, Equipos y/o Áreas
- 04-004-A02. Superficies a Muestrear para la Determinación de Trazas de Esteroides, Sulfas y Antibióticos
- 04-004-A03. Solicitud de Análisis de Trazas de Producto
- Agenda de registro de Trazas
- MA-FQ110. "Método Analítico. Determinación de Trazas de Dexametasona Sodio Fosfato en Áreas y Equipos"
- MA-FQ111. "Método Analítico. Determinación de Trazas de Hidrocortisona Base en Equipos y Áreas."
- SOP N° 04-002. "Resultados Fuera de Especificaciones"

Elaborado por: Aseguramiento de la Calidad	Revisado por: Control de Calidad	Aprobado por: Gerente de Aseguramiento de la Calidad
---	-------------------------------------	---

MANUAL DE BPM/ISO GERENCIA DE CONTROL DE CALIDAD			
CÓDIGO: 04-014	Determinación de trazas de esteroides en equipos. “Procedimiento en Aprobación”	Capitulo: II	
Fecha de Vigencia: Vigente	Edición N°: 01	Revisión: N/A	Páginas: 2/4

5.POLÍTICAS Y NORMAS

- 5.1 Los puntos a muestrear de los materiales, máquinas, equipos y áreas se realizan según Anexo 04-004-A02 “Superficies a Muestrear para la Determinación de Trazas de Esteroides, Sulfas y Antibióticos”.
- 5.2 La determinación de trazas de esteroides, se realiza por medio del método del enjuague

Relativas a los Materiales

- 5.3 El agua empleada para realizar el proceso de enjuague debe ser agua destilada para inyectables
- 5.4 La rotulación de los frascos deberá coincidir con el número que corresponde a la superficie del muestreo en la Solicitud de Análisis de Trazas de Producto Anexo 04-004-A03.

Relativas a las Medidas de Seguridad

- 5.5 El Inspector de Aseguramiento de la Calidad debe utilizar el uniforme y los implementos de seguridad (bata, gorro, tapaboca y guantes) correspondientes al área para la toma de muestra.

Relativas al Personal

- 5.6 El Analista de Control de Calidad (Físicoquímico) es el responsable de ejecutar el análisis de determinación de trazas de esteroides.
- 5.7 El Inspector de Aseguramiento de la Calidad es el responsable de realizar el enjuague para la determinación de trazas
- 5.8 El Jefe de Físicoquímico es el encargado de verificar los resultados del análisis de la determinación de trazas de esteroides.

Relativas a la Documentación

- 5.9 Los resultados de la determinación de trazas esteroides deben registrarse en el Anexo 04-004-A01 Reporte de Determinación de Trazas de Producto en Materiales, Máquinas, Equipos y/o Áreas

MANUAL DE BPM/ISO GERENCIA DE CONTROL DE CALIDAD			
CÓDIGO: 04-014	Determinación de trazas de esteroides en equipos. "Procedimiento en Aprobación"	Capitulo: II	
Fecha de Vigencia: Vigente	Edición N°: 01	Revisión: N/A	Páginas: 3/4

6. PROCEDIMIENTO

Jefe Área de Producción

- 6.1 Informa al Inspector de Aseguramiento de la Calidad que se ha realizado la desactivación para que proceda a la toma de muestras para la determinación de trazas de esteroides

Inspector de Aseguramiento de la Calidad

- 6.2 Solicita la determinación de trazas de esteroides a través de la solicitud de análisis, indicando el nombre del equipo, material, máquina, y/o área correspondiente y las superficies a evaluar

- 6.3 Entrega la solicitud de análisis al Analista de Físico Químico o Microbiología Anexo 04-004-A03. Solicitud de Análisis de Trazas de Producto, según sea el caso

Analista de Físico Químico

- 6.4 Prepara la cantidad de frascos requeridos para el análisis.
6.5 Entrega los frascos al Inspector de Aseguramiento de la Calidad

Inspector de Aseguramiento de la Calidad

- 6.6 Se traslada al Departamento a evaluar para tomar la muestra de trazas por el método de enjuague
6.7 Se coloca los guantes, tapa boca y bata
6.8 Rotula el frasco con el número correspondiente a la superficie muestreada en el Anexo 04-004-A03. Solicitud de Análisis de Trazas de Producto,
6.9 Toma una jarra con medida y la coloca en la boquilla de salida del tanque y abre la válvula de salida del mismo.
6.10 Toma la manguera de la salida de agua destilada y abre la llave hasta la mitad y comienza a realizar el enjuague, haciendo pasar el agua por toda la superficie del tanque, incluyendo la cara interna de la tapa. El agua irá cayendo dentro de la jarra previamente colocada en la boquilla de salida del tanque. Continuar el enjuague hasta llenar a la mitad la jarra con medida, una vez completado ese volumen cerrar la llave de salida del agua destilada, dejar escurrir toda el agua presente en el tanque y verificar el volumen de enjuague, este debe ser de aproximadamente 1700 mL.
6.11 Toma el frasco previamente rotulado lo abre y lo llena con el agua destilada del enjuague recolectada en la jarra con medida. Se traslada al

MANUAL DE BPM/ISO GERENCIA DE CONTROL DE CALIDAD			
CÓDIGO: 04-014	Determinación de trazas de esteroides en equipos. "Procedimiento en Aprobación"	Capítulo: II	
Fecha de Vigencia: Vigente	Edición N°: 01	Revisión: N/A	Páginas: 4/4

laboratorio de Control de Calidad, y hace entrega de los frascos al Jefe del Departamento.

Analista de Físicoquímico

- 6.12 Recibe los frascos y la solicitud de análisis
- 6.13 Procede a realizar el análisis de acuerdo al tipo de esteroide que se desea analizar, de acuerdo al método analítico correspondiente
- 6.14 Registra los resultados en el Anexo: 04-004-A01 Reporte de Determinación de Trazas de Producto en Materiales, Máquinas, Equipos y/o Áreas. y en la Agenda de trazas
- 6.15 Entrega el reporte y la agenda al Jefe del Dpto. de Físicoquímico para su verificación

Jefe de Físico Químico

- 6.16 Revisa el Anexo: 04-004-A01 Reporte de Determinación de Trazas de Producto en Materiales, Máquinas, Equipos y/o Áreas y firma los resultados en la agenda y en el reporte en calidad de verificado
- 6.17 Entrega el reporte y la agenda al Gerente de Control de Calidad.
- 6.18 Emite una Etiqueta de Aprobado y la firma

Gerente de Control de Calidad

- 6.19 Recibe y revisa la Agenda de trazas, y el Anexo: 04-004-A01 Reporte de Determinación de Trazas de Producto en Materiales, Máquinas, Equipos y/o Áreas
- 6.20 Si el análisis es conforme, anexa el original del Anexo: 04-004-A01 Reporte de Determinación de Trazas de Producto en Materiales, Máquinas, Equipos y/o Áreas, en el sobre del expediente técnico del lote del producto y a continuación envía para su archivo la copia del mismo.
- 6.21 Firma la Etiqueta de Aprobado
- 6.22 En caso de resultado no conforme, procede según SOP N° 04-002. "Resultados fuera de especificaciones" para la toma de las acciones correctivas.

ANEXO VI. Procedimiento de “Determinación de trazas de esteroides, antibióticos y sulfas en materiales, máquinas, equipos y áreas”

MANUAL DE BPM/ISO GERENCIA DE CONTROL DE CALIDAD			
CÓDIGO: 04-004	Determinación de trazas de esteroides, antibióticos y sulfas en materiales, máquinas, equipos y áreas	Capítulo: II	
Fecha de Vigencia: Vigente	Edición N°: 01	Revisión: Trienal	Páginas: 1/6

1. OBJETIVO

Describir los pasos a seguir para la determinación de trazas de productos esteroides, antibióticos y sulfas en materiales, máquinas, equipos y áreas luego del proceso de desactivación, a fin de garantizar la ausencia del principio activo del producto anterior y evitar la contaminación cruzada

2. ALCANCE

- Departamento de Sólidos
- Departamento de Líquidos Orales
- Departamento de Inyectables Microdosificados
- Departamento de Inyectables Líquidos
- Departamento de Inyectables Esteroides
- Departamento de Empaque
- Departamento de Pesada y Dispensación
- Cuarto de Muestreo Materia Prima

3. RESPONSABLES

- Inspector de Aseguramiento de la Calidad
- Analista de Control de Calidad
- Gerente de Control de Calidad
- Jefe Área de Producción
- Jefe de Físico Químico
- Jefe de Microbiología
-

4. DOCUMENTACIÓN

- 04-004-A01 Reporte de Determinación de Trazas de Producto en Materiales, Máquinas, Equipos y/o Áreas
- 04-004-A02. Superficies a Muestrear para la Determinación de Trazas de Esteroides, Sulfas y Antibióticos
- 04-004-A03. Solicitud de Análisis de Trazas de Producto
- Agenda de registro de Trazas
- MA-FQ110. "Método Analítico. Determinación de Trazas de Dexametasona Sodio Fosfato en Áreas y Equipos"
- MA-FQ111. "Método Analítico. Determinación de Trazas de Hidrocortisona Base en Equipos y Áreas."
- MA-MB012. Método de determinación de Amikacina Sulfato

Elaborado por: Aseguramiento de la Calidad	Revisado por: Control de Calidad	Aprobado por: Gerente de Aseguramiento de la Calidad
---	-------------------------------------	---

MANUAL DE BPM/ISO GERENCIA DE CONTROL DE CALIDAD			
CÓDIGO: 04-004	Determinación de trazas de esteroides, antibióticos y sulfas en materiales, máquinas, equipos y áreas	Capítulo: II	
Fecha de Vigencia: Vigente	Edición N°: 01	Revisión: Trienal	Páginas: 2/6

- MA-MB013.Método de determinación de Oxacilina Sódica
 - MA-MB014.Método de determinación de Gentamicina Sulfato
 - MA-MB015.Método de determinación de Penicilina Sódica, Procaínica y Benzatínica
 - MA-MB016.Método de determinación de Ampicilina
 - MA-MB023. Valoración Microbiológica de Bacitracina
- SOP N° 04-002. “Resultados Fuera de Especificaciones”

POLÍTICAS Y NORMAS

- 5.1 Los puntos a muestrear de los materiales, máquinas, equipos y áreas se realizan según Anexo 04-004-A02 “Superficies a Muestrear para la Determinación de Trazas de Esteroides, Sulfas y Antibióticos”.
- 5.2 La determinación de trazas de esteroides, sulfas y/o antibióticos se realiza por medio del método de hisopado

Relativas a los Materiales

- 5.3 Los hisopos a ser empleados, deben ser esterilizados previos a la prueba en el caso de Microbiología, en el caso de Fisicoquímica sólo deben estar limpios y secos
- 5.4 La rotulación del tubo deberá coincidir con el número que corresponde a la superficie del hisopado en la Solicitud de Análisis de Trazas de Producto Anexo 04-004-A03.

Relativas a las Medidas de Seguridad

- 5.5 El Inspector de Aseguramiento de la Calidad debe utilizar el uniforme y los implementos de seguridad (bata, gorro, tapaboca y guantes) correspondientes al área para la toma de muestra.

Relativas al Personal

- 5.6 El Analista de Control de Calidad (Físico Químico y/o Microbiología) es el responsable de ejecutar el análisis de determinación de trazas de antibióticos y esteroides.
- 5.7 El Inspector de Aseguramiento de la Calidad es el responsable de realizar el hisopado para la determinación de trazas
- 5.8 El Jefe de Fisicoquímico/Microbiología es el encargado de verificar los resultados del análisis de la determinación de trazas de esteroides, sulfas y/o antibióticos.

MANUAL DE BPM/ISO GERENCIA DE CONTROL DE CALIDAD			
CÓDIGO: 04-004	Determinación de trazas de esteroides, antibióticos y sulfas en materiales, máquinas, equipos y áreas	Capítulo: II	
Fecha de Vigencia: Vigente	Edición N°: 01	Revisión: Trienal	Páginas: 3/6

Relativas a la Documentación

- 5.9 Los resultados de la determinación de trazas de antibióticos, sulfas y/o esteroides deben registrarse en el Anexo 04-004-A01 Reporte de Determinación de Trazas de Producto en Materiales, Máquinas, Equipos y/o Áreas

6. PROCEDIMIENTO

Jefe Área de Producción

- 6.23 Informa al Inspector de Aseguramiento de la Calidad que se ha realizado la desactivación para que proceda a la toma de muestras para la determinación de trazas de esteroides, antibióticos y sulfas

Inspector de Aseguramiento de la Calidad

- 6.24 Solicita la determinación de trazas de esteroides, antibióticos y sulfas a través de la solicitud de análisis, indicando el nombre del equipo, material, máquina, y/o área correspondiente y las superficies a evaluar
- 6.25 Entrega la solicitud de análisis al Analista de Físico Químico o Microbiología Anexo 04-004-A03. Solicitud de Análisis de Trazas de Producto, según sea el caso

Analista de Físico Químico

- 6.26 Prepara la cantidad de tubos de ensayos con hisopos requeridos para el análisis.
- 6.27 Entrega los tubos al Inspector de Aseguramiento de la Calidad

Analista de Microbiología

- 6.28 Prepara la cantidad de tubos de ensayos con hisopos requeridos para el análisis de la siguiente manera:
- 6.29 Toma la cantidad de tubos de ensayo limpios a preparar.
- 6.30 Prepara la misma cantidad de hisopos que tubos limpios a utilizar, e introduce un hisopo por cada tubo de ensayo.
- 6.31 Agrega 2 mL del diluyente correspondiente según el tipo de antibiótico a determinar según tabla anexa

MANUAL DE BPM/ISO GERENCIA DE CONTROL DE CALIDAD			
CÓDIGO: 04-004	Determinación de trazas de esteroides, antibióticos y sulfas en materiales, máquinas, equipos y áreas	Capítulo: II	
Fecha de Vigencia: Vigente	Edición N°: 01	Revisión: Trienal	Páginas: 4/6

		Diluyente a Emplear
Antibiótico	Amikacina	Agua Destilada
	Ampicilina	Buffer pH = 8
	Gentamicina	Buffer pH = 8
	Oxacilina	Buffer pH = 6
	Penicilina	Buffer pH = 6
	Bacitracina	Buffer pH = 6

6.32 Tapa los tubos de ensayos

6.33 Entrega los tubos al Inspector de Aseguramiento de la Calidad

Inspector de Aseguramiento de la Calidad

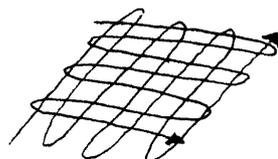
6.34 Se traslada al Departamento a evaluar para tomar la muestra de trazas por el método de hisopado

6.35 Se coloca los guantes, tapa boca y uniforme estéril según sea el caso

6.36 Rotula el tubo con el número correspondiente a la superficie muestreada en el Anexo 04-004-A03. Solicitud de Análisis de Trazas de Producto,

6.37 Toma un tubo, lo abre cuidadosamente y extrae el hisopo, escurriendo el exceso de diluyente, presionando el hisopo contra las paredes del envase cuando sea necesario.

6.38 Frota el hisopo sobre la superficie a evaluar, con movimientos rotatorios en un área aproximadamente de 25 cm². Procurando cubrir la totalidad del área estudiada, deslizando el hisopo de izquierda a derecha y de derecha a izquierda, hasta completar cinco (5) a diez (10) pasadas, y luego debe repetir la operación en una dirección perpendicular a la anterior, de la siguiente manera:



MANUAL DE BPM/ISO GERENCIA DE CONTROL DE CALIDAD			
CÓDIGO: 04-004	Determinación de trazas de esteroides, antibióticos y sulfas en materiales, máquinas, equipos y áreas	Capítulo: II	
Fecha de Vigencia: Vigente	Edición N°: 01	Revisión: Trienal	Páginas: 5/6

- 6.39 En caso de las agujas, pistones y camisas, frota toda la superficie de cada una de estas piezas
- 6.40 En el caso de la evaluación de equipos y utensilios de las áreas Clase 100, si la zona se encuentra cerrada, el Inspector de Aseguramiento de la Calidad entrega los tubos al Operario Área de Producción para que proceda con el hisopado humedeciendo la cesta metálica con solución desinfectante
- 6.41 Guarda el hisopo en el tubo correspondiente y lo tapa.
- 6.42 Repite la operación, puntos 6.13 – 6.16, hasta haber evaluado todos las superficies en estudio
- 6.43 Se traslada al laboratorio de Control de Calidad, y hace entrega de los tubos al Jefe del Departamento

Analista de Físicoquímico

- 6.44 Recibe los tubos y la solicitud de análisis
- 6.45 Agrega 10 mL de agua destilada a cada tubo y los coloca en el Ultrasonido por 10 min.
- 6.46 Procede a realizar el análisis de acuerdo al tipo de esteroide, sulfa o antibiótico que se desea analizar, de acuerdo al método analítico correspondiente
- 6.47 Registra los resultados en el Anexo: 04-004-A01 Reporte de Determinación de Trazas de Producto en Materiales, Máquinas, Equipos y/o Áreas. y en la Agenda de trazas
- 6.48 Entrega el reporte y la agenda al Jefe del Dpto. de Físicoquímico para su verificación

Analista de Microbiología

- 6.49 Recibe los tubos y los coloca en el Vortex durante un minuto cada uno
- 6.50 Procede a realizar el análisis de acuerdo al tipo de antibiótico que se desea analizar y al método de Difusión en placas correspondientes
- 6.51 Registra los resultados en el Anexo: 04-004-A01 Reporte de Determinación de Trazas de Producto en Materiales, Máquinas, Equipos y/o Áreas y en la Agenda de trazas
- 6.52 Entrega el reporte y la agenda al Jefe de Microbiología

Jefe de Físico Químico/Microbiología

- 6.53 Revisa el Anexo: 04-004-A01 Reporte de Determinación de Trazas de Producto en Materiales, Máquinas, Equipos y/o Áreas y firma los resultados en la agenda y en el reporte en calidad de verificado
- 6.54 Entrega el reporte y la agenda al Gerente de Control de Calidad.
- 6.55 Emite una Etiqueta de Aprobado y la firma

MANUAL DE BPM/ISO GERENCIA DE CONTROL DE CALIDAD			
CÓDIGO: 04-004	Determinación de trazas de esteroides, antibióticos y sulfas en materiales, máquinas, equipos y áreas	Capitulo: II	
Fecha de Vigencia: Vigente	Edición N°: 01	Revisión: Trienal	Páginas: 6/6

Gerente de Control de Calidad

- 6.56 Recibe y revisa la Agenda de trazas, y el Anexo: 04-004-A01 Reporte de Determinación de Trazas de Producto en Materiales, Máquinas, Equipos y/o Áreas
- 6.57 Si el análisis es conforme, anexa el original del Anexo: 04-004-A01 Reporte de Determinación de Trazas de Producto en Materiales, Máquinas, Equipos y/o Áreas, en el sobre del expediente técnico del lote del producto y a continuación envía para su archivo la copia del mismo.
- 6.58 Firma la Etiqueta de Aprobado
- 6.59 En caso de resultado no conforme, procede según SOP N° 04-002. "Resultados fuera de especificaciones" para la toma de las acciones correctivas.

**ANEXO VII. Método de preparación “Técnica de
preparación de la solución de limpieza Premix al 2
%”**

MANUAL BPM/ISO
GERENCIA DE PRODUCCIÓN

CÓDIGO:	MP-PR001	Anexo: MP-PR001-A03	Edición: 01	Pág. 1/1
TÍTULO:	TECNICA DE PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN DE LIMPIEZA PREMIX AL 2 %.			

INSTRUCCIONES

SOLUCIÓN PREMIX AL 2 %: Para volumen de solución requerido

- REALICE EL CÁLCULO PARA EL VOLUMEN QUE SE DEBE ADICIONAR DE SOLUCIÓN PREMIX COMERCIAL PARA LA PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN DE PREMIX AL 2% SEGÚN LA ECUACIÓN:

$$v_2 = \frac{v_1 * C_1}{C_2}$$

Donde v_1 = Volumen requerido de solución de Premix al 2%
 C_1 = 2%
 C_2 = 100%

- EN UN ENVASE LIMPIO CON TAPA, ADICIONE LA MITAD DE AGUA DE PREPARACIÓN DEL TOTAL DE SOLUCIÓN A PREPARAR.
- MIDA CON UN CILINDRO GRADUADO O BEAKER GRADUADO LA CANTIDAD DE PREMIX COMERCIAL SEGÚN EL CÁLCULO.
- VIERTA LA SOLUCIÓN PREMIX EN EL ENVASE, QUE CONTIENE EL AGUA DE PREPARACIÓN, AGITE CON UNA VARA O ESPATULAS DE ACERO INOXIDABLE.
- ENJUAGUE EL CILINDRO O BEAKER CON APROXIMADAMENTE 500 ML DE AGUA DE PREPARACIÓN, VIERTA ESTA AGUA EN EL ENVASE, REPITA EL ENJUAGUE.
- ADICIONE LA CANTIDAD NECESARIA DE AGUA DE PREPARACIÓN PARA COMPLETAR EL VOLUMEN TOTAL DE SOLUCIÓN PREMIX AL 2 %.
- AGITE POR DOS MINUTOS APROXIMADAMENTE CON VARA O ESPATULA DE ACERO INOXIDABLE.
- IDENTIFIQUE LA SOLUCIÓN CON EL NOMBRE, CONCENTRACIÓN, FECHA DE PREPARACIÓN, FECHA DE VENCIMIENTO Y RESPONSABLE DE LA PREPARACIÓN.

REGISTRO DE PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN DE LIMPIEZA PREMIX AL 2 %.

Fecha de Preparación:	Cantidad Premix Utilizada:	Cantidad de Agua Utilizada:	Concentración de la Solución:	Tiempo de Validez:	Fecha de Vencimiento:	Preparado Por:	Supervisado Por:

ANEXO VIII. Método de preparación “Técnica de preparación de la solución de limpieza Premix al 0,2% cloro al 0,01%”

MANUAL BPM
GERENCIA DE PRODUCCIÓN

CÓDIGO:	MP-PR001	Anexo: MP-PR001-A08	Edición: 01	Pág. 1/1
TÍTULO:	TECNICA DE PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN DE LIMPIEZA PREMIX AL 0,2% CLORO AL 0,01%			

INSTRUCCIONES

SOLUCIÓN PREMIX AL 0,2 %- CLORO 0,01%: Para volumen de solución requerido

1. REALICE EL CÁLCULO PARA EL VOLUMEN QUE SE DEBE ADICIONAR DE SOLUCIÓN PREMIX COMERCIAL PARA LA PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN DE PREMIX AL 0,2% - CLORO 0,01% SEGÚN LA ECUACIÓN:

Donde V_1 = Volumen requerido de solución de premix al 0,2% - cloro 0,01%

$$V_2 = \frac{V_1 * C_1}{C_2}$$

C_1 = 0,2%

C_2 = 100%

2. EN UN ENVASE LIMPIO CON TAPA, ADICIONE LA MITAD DE AGUA DE PREPARACIÓN DEL TOTAL DE SOLUCIÓN A PREPARAR.
3. TOME DOS (2) CILINDROS GRADUADOS O BEAKERS Y MIDA, POR SEPARADO, LA CANTIDAD DE PREMIX COMERCIAL Y DE HIPOCLORITO DE SODIO AL 3% SEGÚN EL CÁLCULO.
4. VIERTA AMBAS SOLUCIONES EN EL ENVASE, QUE CONTIENE EL AGUA DE PREPARACIÓN, AGITE CON UNA VARA O ESPATULAS DE ACERO INOXIDABLE.
5. ENJUAGUE CADA CILINDRO O BEAKER CON APROXIMADAMENTE 500 ML DE AGUA DE PREPARACIÓN, VIERTA ESTA AGUA EN EL ENVASE, REPITA EL ENJUAGUE.
6. ADICIONE LA CANTIDAD NECESARIA DE AGUA DE PREPARACIÓN PARA COMPLETAR EL VOLUMEN TOTAL DE SOLUCIÓN DE PREMIX AL 0,2% - CLORO 0,01%.
7. AGITE POR DOS MINUTOS APROXIMADAMENTE CON VARA O ESPATULA DE ACERO INOXIDABLE.
8. IDENTIFIQUE LA SOLUCIÓN CON EL NOMBRE, CONCENTRACIÓN, FECHA DE PREPARACIÓN, FECHA DE VENCIMIENTO Y RESPONSABLE DE LA PREPARACIÓN.

ANEXO IX. Método de preparación “Técnica de preparación de la solución de hipoclorito de sodio al 0,02%”

ANEXO X. Extracto del protocolo de validación
Validación de procedimientos de limpieza y
desactivación de Esteroides en equipos y máquinas
de Inyectables

EXTRACTO DEL PROTOCOLO DE VALIDACIÓN GERENCIA DE VALIDACIÓN	
TITULO: Protocolo de Validación	Página 1 de 20
Protocolo N°: PVLPL05-09	Validación de procedimientos de limpieza y desactivación de Esteroides en equipos y máquinas de Inyectables

Página de Aprobación	Firma	Fecha
Elaborado por:		
Revisado por:		
Aprobado por:		

EXTRACTO DEL PROTOCOLO DE VALIDACIÓN GERENCIA DE VALIDACIÓN	
TITULO: Protocolo de Validación	Página 2 de 20
Protocolo N°: PVLPL05-09	Validación de procedimientos de limpieza y desactivación de Esteroides en equipos y máquinas de Inyectables

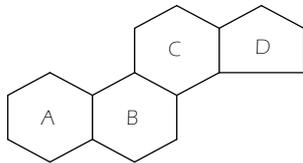
INDICE

	Paginas
1. INTRODUCCIÓN	3
2. OBJETIVO	4
3. ALCANCE	4
4. RESPONSABILIDADES	4
5. DEFINICIONES	7
6. DOCUMENTACION	11
7. DESCRIPCIONES	12
8. MATERIALES	15
8.1. CONDICIONES CROMATOGRAFICAS	16
8.2. REACTIVOS	16
9. EQUIPOS	16
10. PROGRAMA DE ENSAYOS Y RECOLECCION DE DATOS	17
11. PARAMETROS CRITICOS	18
12. CRITERIOS DE ACEPTACION	18
13. CONTROL DE CAMBIOS	19
14. CERTIFICADO DE APROBACION	19
15. ANEXOS	19

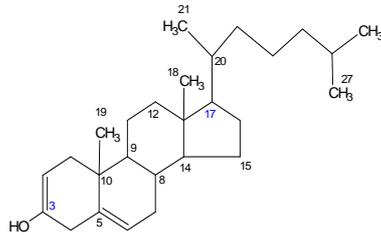
EXTRACTO DEL PROTOCOLO DE VALIDACIÓN GERENCIA DE VALIDACIÓN	
TITULO: Protocolo de Validación	Página 3 de 20
Protocolo N°: PVLPL05-09	Validación de procedimientos de limpieza y desactivación de Esteroides en equipos y máquinas de Inyectables

1. INTRODUCCIÓN

El siguiente protocolo se refiere a la validación de procedimientos de limpieza y desactivación de máquinas y equipos utilizados en el proceso de fabricación de esteroides específicamente Dexametasona en el área de Inyectables Esteroides e Inyectables Líquidos en la empresa C.A. Productos Ronava. La Dexametasona es una molécula que se deriva del ciclo pentano-perhidro-fenantreno, derivado del colesterol.

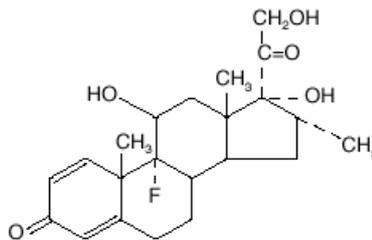


Ciclopentanoperhidrofenantreno



Colesterol

La Dexametasona está indicada en el tratamiento de varias patologías debido a sus efectos anti-inflamatorios e inmunosupresores, proporciona un alivio sintomático pero no tiene efecto sobre el desarrollo de la enfermedad subyacente. La Dexametasona 21 Fosfato es un polvo finamente dividido, blanco e inodoro, cuya fórmula química general es: (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R)-9- fluoro -11,17- dihidroxi -17- (2-hidroxiacetil)-10, 13, 16-trimetil -6, 7, 8, 11, 12, 14, 15, 16- octahidrociclopenta [a] fenantren -3- ona.



Dexametasona

La validación de limpieza permite establecer una evidencia documental de que un determinado proceso de limpieza y desactivación reduce de manera constante los residuos de Dexametasona de la superficie de los equipos a un nivel aceptable preestablecido, en muestras tomadas al finalizar el proceso de limpieza específico.

EXTRACTO DEL PROTOCOLO DE VALIDACIÓN GERENCIA DE VALIDACIÓN	
TITULO: Protocolo de Validación	Página 4 de 20
Protocolo N°: PVLPL05-09	Validación de procedimientos de limpieza y desactivación de Esteroides en equipos y máquinas de Inyectables

2. OBJETIVOS

Demostrar que los procedimientos de limpieza y desactivación de esteroides vigentes para equipos y máquinas que están en contacto directo con los productos fabricados en el área de Inyectables, reducen los residuos de principio activo (Esteroides) de tal manera que se cumpla con los límites establecidos.

3. ALCANCE

Aplica a los procedimientos de limpieza y desactivación de esteroides en equipos y máquinas, utilizados en el área de Inyectables.

4. RESPONSABILIDADES

4.1. Comité Directivo de Validación

- 4.1.1. Debe establecer las prioridades con respecto a la validación de procedimientos de limpieza y desactivación en el Plan Maestro de Validación.
- 4.1.2. Debe seleccionar los miembros del Comité Operativo de Validación inherentes a la validación.
- 4.1.3. Debe aprobar el Protocolo de Validación de cada procedimiento de limpieza y desactivación a validar.
- 4.1.4. Debe aprobar el registro de Control de Cambios, en caso de existir.
- 4.1.5. Debe gerenciar y administrar el estado de validación y el programa de control de cambios.
- 4.1.6. Debe aprobar el Informe de Validación.
- 4.1.7. Para este protocolo esta representado por el Gerente de Aseguramiento de la Calidad.

4.2. Comité Operativo de Validación

- 4.2.1 Debe dar soporte al coordinador de Validación para la elaboración del protocolo e informe de validación.
- 4.2.2 Debe ejecutar las actividades planificadas aprobadas en el protocolo.
- 4.2.3 Debe generar toda la documentación de soporte necesario.
- 4.2.4 Debe asegurar que la documentación generada es correcta, adecuada, completa y trazable.
- 4.2.5 Para este Protocolo esta conformado por:
 - Coordinador de Validación.
 - Asistente Técnico de Validación.
 - Jefe de Validación (Métodos Analíticos y Procesos).
 - Jefe de Fisicoquímico.
 - Analista de Control de Calidad.
 - Inspector de Aseguramiento de la Calidad.
 - Gerente de Control de Calidad.
 - Gerente Técnico.

EXTRACTO DEL PROTOCOLO DE VALIDACIÓN GERENCIA DE VALIDACIÓN	
TITULO: Protocolo de Validación	Página 5 de 20
Protocolo N°: PVLPL05-09	Validación de procedimientos de limpieza y desactivación de Esteroides en equipos y máquinas de Inyectables

4.3. Coordinador de Validación

- 4.3.1. Debe elaborar el protocolo de Validación específico.
- 4.3.2. Debe verificar la calibración, mantenimiento de los instrumentos de medición y control de la calificación de equipos involucrados en el proceso de validación específica.
- 4.3.3. Debe realizar las pruebas previas de la validación.
- 4.3.4. Debe coordinar con la gerencia de Control de Calidad y de Producción las actividades inherentes a la ejecución del protocolo de validación.
- 4.3.5. Debe establecer los planes de muestreo en el desarrollo del protocolo.
- 4.3.6. Debe asegurar que se realicen el o los ensayos requeridos para la validación y reportar diariamente a la Gerencia de Validación la ejecución de las actividades.
- 4.3.7. Debe verificar la vigencia de los procedimientos de Operación Estándar (SOP'S), métodos analíticos e instructivos de Operación relacionados a las actividades planificadas en este protocolo.
- 4.3.8. Comunicar cualquier alteración en el proceso, sujetos a calificación y/o validación.
- 4.3.9. Debe elaborar el informe de validación específico.

4.4. Jefe de Validación (Procesos)

- 4.4.1. Debe verificar que los planes de muestreo se ajusten a los procesos.
- 4.4.2. Debe verificar la ejecución de los ensayos y resultados de los mismos.
- 4.4.3. Debe revisar el protocolo e informe de Validación.

4.5. Jefe de Validación (Métodos analíticos)

- 4.5.1. Debe verificar la calibración, mantenimiento de los instrumentos de medición, control y la calificación de equipos involucrados en el proceso de validación específico.
- 4.5.2. Debe verificar que las condiciones de análisis se ajusten al método validado.
- 4.5.3. Debe verificar la ejecución de los análisis y resultados de los mismos.
- 4.5.4. Debe revisar el protocolo e informe de validación.
- 4.5.5. Debe validar el método analítico correspondiente al SOP de limpieza a validar.

4.6. Jefe de Inyectables

- 4.6.1. Debe revisar y actualizar todos los procedimientos relacionados con la limpieza y desactivación de máquinas y equipos del área involucrados en la Validación.
- 4.6.2. Debe planificar junto con el Coordinador de Validación la ejecución de las actividades inherentes al proceso de validación.

EXTRACTO DEL PROTOCOLO DE VALIDACIÓN GERENCIA DE VALIDACIÓN	
TITULO: Protocolo de Validación	Página 6 de 20
Protocolo N°: PVLPL05-09	Validación de procedimientos de limpieza y desactivación de Esteroides en equipos y máquinas de Inyectables

4.6.3. Debe comunicar al Coordinador de Validación cualquier cambio en los procedimientos de limpieza y desactivación validados.

4.7. Jefe de Físicoquímico:

4.7.1. Debe revisar el Protocolo e Informe de Validación.

4.7.2. Debe planificar, ejecutar y reportar los resultados físicoquímicos.

4.7.3. Debe velar porque se realicen y planifiquen los análisis correspondientes.

4.8. Gerente de Producción

4.8.1. Debe Revisar el protocolo e informe de validación.

4.8.2. Debe velar por el adiestramiento del personal en las actividades relacionadas con el proyecto de validación.

4.8.3. Debe revisar y aprobar la documentación pertinente al procedimiento de validación

4.8.4. Debe coordinar junto con el coordinador de validación las actividades inherentes a la ejecución del protocolo de validación.

4.9. Gerente de Control de Calidad

4.9.1. Debe revisar el protocolo de validación del procedimiento de limpieza y desactivación a validar.

4.9.2. Debe Suministrar soporte técnico para la realización de las pruebas analíticas necesarias para la validación del procedimiento respectivo.

4.9.3. Debe velar por el adiestramiento del personal en las actividades relacionadas con el proyecto de validación.

4.9.4. Debe revisar y aprobar la documentación o reportes analíticos pertinentes al procedimiento de validación.

4.10. Inspector de Aseguramiento de la Calidad

4.10.1. Debe asegurar que los procedimientos de operación estándar, métodos analíticos involucrados estén vigentes y actualizados.

4.10.2. Debe revisar los protocolos e informes de validación de su área respectiva.

4.10.3. Debe asegurar que el método de análisis este vigente y validado.

4.10.4. Debe asegurar que los equipos críticos utilizados estén calificados.

4.10.5 Debe asegurar que el área donde se realizara el ensayo este calificada.

4.11. Gerente de Validación

4.11.1. Debe coordinar la generación, revisión y aprobación de los protocolos de validación.

EXTRACTO DEL PROTOCOLO DE VALIDACIÓN GERENCIA DE VALIDACIÓN	
TITULO: Protocolo de Validación	Página 7 de 20
Protocolo N°: PVLPL05-09	Validación de procedimientos de limpieza y desactivación de Esteroides en equipos y máquinas de Inyectables

4.11.2 Debe supervisar el desarrollo y ejecución oportuna de todas las actividades inherentes a la validación.

4.11.3. Debe velar por el mantenimiento, calibración y trazabilidad de los patrones e instrumentos de medición.

4.11.4 Debe revisar el Informe de Validación.

4.12. Gerente de Aseguramiento de la Calidad

4.12.1. Debe comprobar la conformidad de procedimientos de operación estándar con el sistema de Aseguramiento de la calidad.

4.12.2. Debe revisar y aprobar los protocolos de validación.

4.12.3. Debe verificar el mantenimiento de los documentos relacionados con la validación.

4.12.4. Debe revisar y aprobar el Informe de Validación

4.12.5. Debe verificar el cumplimiento de las regulaciones básicas y procedimientos relevantes del sistema de Aseguramiento de la calidad.

4.12.6. Debe asumir para la realización de este protocolo todas las responsabilidades del Gerente de Validación.

5. DEFINICIONES

Acero Inoxidable: Aleación de hierro con elementos como el carbono, lo cual da al metal una propiedad de anticorrosivo.

Analito: En química analítica, es el componente (elemento, compuesto o ión) de interés analítico de una muestra.

Aprobación: Autorización de utilización de productos, materiales y/o documentos para su uso previsto.

Calibración: Conjunto de operaciones que establecen, bajo condiciones especificadas, la relación entre los valores de magnitudes indicados por un instrumento o sistema de medición, o valores representados por una medida materializada a un material de referencia y los correspondientes a valores realizados por patrones.

Ciclopentanoperhidrofenantreno: es un [hidrocarburo](#) policíclico que se puede considerar un producto de la [saturación](#) del [fenantreno](#) asociado a un anillo de ciclopentano.

Criterio de aceptación: Requisito establecido que define el nivel permisible de residuos en máquinas y equipos después de aplicar un procedimiento de limpieza y desactivación.

Desactivación: Proceso que consiste en la eliminación de la actividad física o eficacia de un compuesto, medicamento o materia prima. Proceso de convertir algo en inactivo.

DL₅₀: Dosis administrada por una vía específica, que produce una mortalidad del 50% de animales de prueba (ratas, conejos, etc.).

EXTRACTO DEL PROTOCOLO DE VALIDACIÓN GERENCIA DE VALIDACIÓN	
TITULO: Protocolo de Validación	Página 8 de 20
Protocolo N°: PVLPL05-09	Validación de procedimientos de limpieza y desactivación de Esteroides en equipos y máquinas de Inyectables

Documentos de Validación: Engloba todos los planes e informes de validación, generados a la hora de realizar una validación.

Dosis máxima diaria: Consumo Máximo por día, reportado en la administración de la sustancia activa de un producto.

Dosis Terapéutica: Dosis diaria que logra un efecto terapéutico determinado.

Dosis Tóxica: Mínima dosis que logra un efecto adverso.

Equipos: Colección de utensilios, instrumentos y aparatos especiales para un fin determinado

Esteroide: Cualquier sustancia, de entre un gran grupo, que tienen en común un sistema de anillos basados en el 1,2-ciclopentanoperhidrofenantreno. El grupo incluye productos naturales como el colesterol, los esteroides, ácidos biliares, hormonas sexuales o corticosteroides.

Exactitud: Aproximación que presenta una medición con relación al valor verdadero, es normalmente expresada como el porcentaje recuperado de una cantidad conocida del analito.

Factor de seguridad: Factor de la dosis terapéutica de un activo, que permite calcular el contenido de residuo, en función de la vía de dosificación del activo en el producto.

Hisopo: Elemento de remoción del residuo de un material absorbente u adsorbente empapado en un disolvente, que permite muestrear un residuo de una superficie.

HPLC: Cromatografía líquida de alta resolución es un tipo de cromatografía en columna utilizada frecuentemente en [bioquímica](#) y [química analítica](#). El HPLC es una técnica utilizada para separar los componentes de una mezcla basándose en diferentes tipos de interacciones químicas entre las sustancias analizadas y la columna cromatográfica.

Informe de Validación: Consiste en una documentación de validación generalizada en donde se transfieren todos los datos de los resultados obtenidos en los ensayos, pruebas de validación u otro tipo de actividad que confirme el estado del proceso y sistemas con sus respectivos criterios de aceptación y conclusiones.

IO: Instructivo de operación.

Límite de aceptación del residuo: Cantidad del residuo permitida por unidad de superficie. Generalmente se puede expresar en mg/m², mg/cm², entre otros, también puede expresarse en partes por millón (ppm).

Límite de cuantificación: Es la mínima cantidad del analito en una muestra que puede ser cuantificada con una precisión y exactitud adecuada, dentro de las condiciones normales de operación, expresado como la concentración del analito en la muestra (porcentaje, partes por billón).

Límite de detección: Es la menor cantidad de analito en una muestra que puede ser detectado, pero no necesariamente cuantificado, dentro de las

EXTRACTO DEL PROTOCOLO DE VALIDACIÓN GERENCIA DE VALIDACIÓN	
TITULO: Protocolo de Validación	Página 9 de 20
Protocolo N°: PVLPL05-09	Validación de procedimientos de limpieza y desactivación de Esteroides en equipos y máquinas de Inyectables

condiciones normales de operación, expresado como la concentración del analito en la muestra (ejemplo: porcentaje, partes por billón).

Limpieza: Proceso mediante el cual se reduce el contenido de residuos de la superficie de máquinas y equipos.

Linealidad: Es la habilidad de método para producir resultados que son directamente (ó mediante una transformación matemática) proporcionales a la concentración del analito en la muestra dentro de un rango dado.

Método del Hisopado: Es el que se aplica directamente sobre la superficie de trabajo o área a evaluar.

Método de Enjuague: También denominado Rinse o método indirecto, es un método de fácil manejo que permite llegar a puntos inaccesibles, especialmente indicado para tuberías, dosificadores y piezas largas, permite hacer método de recuperación de residuo.

Muestreo directo: El muestreo directo se realiza mediante técnicas de limpieza (vertical, horizontal o circular) aplicadas directamente sobre la superficie de trabajo o área a evaluar. Por ejemplo: un hisopado.

Muestreo indirecto: Se realiza haciendo pasar por el equipo o área a evaluar un líquido de enjuague, el cual puede ser agua, soluciones tensoactivas, solventes orgánicos, etc. La naturaleza del líquido de enjuague dependerá de la solubilidad del contaminante potencial en esa sustancia.

N/A: No Aplica.

Porcentaje de Recuperación: evaluación de la técnica de muestreo que nos permite evaluar, si esta es capaz de retener o remover el mayor porcentaje de sustancia contaminante (residuo) de la superficie a evaluar.

Proceso: conjunto de actividades mutuamente relacionadas o que interactúan, las cuales transforman elementos de entrada en resultados

Producto: Es el resultado de actividades o de procesos.

Protocolo de Validación (Proyecto específico): Consiste en una planificación detallada que se realiza para cada proyecto de validación específico, en el cual se coordinan las actividades que conciernen al ámbito de validación.

Rango: Es el intervalo comprendido entre el valor más bajo y el valor más alto del analito dentro del cual se ha demostrado que el procedimiento analítico es preciso, lineal y exacto, usando el método como esta escrito, es expresado en las mismas unidades de concentración del analito en la muestra.

Reproducibilidad: Es la precisión de un método analítico en laboratorios diferentes.

Residuo: Sustancia específica que puede estar en la superficie de un equipo después de un proceso de fabricación – limpieza - sanitización; que puede contaminar al próximo producto a fabricar en dicho equipo e impacta de manera directa en la calidad del mismo.

Revisión: Comprobación de la veracidad de los documentos y cuando proceda, su aprobación después de alguna modificación.

EXTRACTO DEL PROTOCOLO DE VALIDACIÓN GERENCIA DE VALIDACIÓN	
TITULO: Protocolo de Validación	Página 10 de 20
Protocolo N°: PVLPL05-09	Validación de procedimientos de limpieza y desactivación de Esteroides en equipos y máquinas de Inyectables

S/M: Sin Marca o Sin Modelo.

S/S: Sin Serial.

Sistema: Patrón regulado de actividades de acción recíproca, que se unen para formar un todo organizado.

SOP: Procedimiento de operación estándar.

Sustancia activa: Sustancia con actividad biológica.

Traza: Restos o residuos de una sustancia o material.

Validación: Evidencia documentada que provee un alto grado de seguridad de que un proceso específico producirá en forma consistente, un producto con las especificaciones y atributos de calidad predeterminados.

EXTRACTO DEL PROTOCOLO DE VALIDACIÓN GERENCIA DE VALIDACIÓN	
TITULO: Protocolo de Validación	Página 11 de 20
Protocolo N°: PVLPL05-09	Validación de procedimientos de limpieza y desactivación de Esteroides en equipos y máquinas de Inyectables

6. DOCUMENTACIÓN

Tabla N° 1 Documentos Vigentes relacionados con la limpieza a validar.

Código	Documento
SOP N°: 04-004	Determinación de trazas de esteroides, antibióticos y sulfas en materiales, máquinas, equipos y áreas
SOP N°: 04-014	Determinación de trazas de esteroides en equipos. "Procedimiento en Aprobación"
SOP N°:15-006	Limpieza y desinfección del área de elaboración de Inyectables Esteroides
SOP N°:15-007	Limpieza y desinfección de los Tanques de Elaboración, Filtrado y Recolección
SOP N°: 15-008	Limpieza y desinfección del agitador
SOP N°: 15-009	Desactivación de equipos de elaboración y filtrado
SOP N°: 15-010	Desactivación del área de elaboración
SOP N°: 15-011	Limpieza y desinfección del portafiltro
SOP N°: 15-030	Limpieza y desinfección de utensilios y mangueras
SOP N°: 15-023	Limpieza y desinfección de la selladora de viales
SOP N°: 15-024	Desactivación de la selladora de viales
SOP N°: 41-001	Desarrollo del Plan Maestro de Validación.
SOP N°: 41-006	Validación de Métodos Analíticos.
SOP N°: 41-007	Validación de Procesos
SOP N°: 41-008	Validación de Procedimientos de Limpieza
SOP N°: 41-009	Control de Cambios.
MP-PR001-A03	Técnica de preparación de la solución de limpieza premix al 2 %.
MP-PR001-A08	Técnica de preparación de la solución de limpieza premix al 0,2% cloro al 0,01%
MP-PR003-A03	Técnica de preparación de la solución de hipoclorito de sodio al 0.02 %v/v

EXTRACTO DEL PROTOCOLO DE VALIDACIÓN GERENCIA DE VALIDACIÓN	
TITULO: Protocolo de Validación	Página 12 de 20
Protocolo N°: PVLPL05-09	Validación de procedimientos de limpieza y desactivación de Esteroides en equipos y máquinas de Inyectables

Referencia	Guía de validación de métodos analíticos: limpieza de equipos, cipam, méxico distrito federal, 2004
Referencia	Guía de validación de limpieza: cipam, méxico distrito federal, 1999
Referencia	USP N°31.

EXTRACTO DEL PROTOCOLO DE VALIDACIÓN GERENCIA DE VALIDACIÓN	
TITULO: Protocolo de Validación	Página 13 de 20
Protocolo N°: PVLPL05-09	Validación de procedimientos de limpieza y desactivación de Esteroides en equipos y máquinas de Inyectables

7. DESCRIPCIONES

7.1. Políticas Y Normas

Generales

7.1.1. Todas las actividades a realizar deben estar enmarcadas en: “Manual de BPM para la fabricación de productos Farmacéuticos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) Gaceta Oficial N° 38.009. 26 de agosto de 2004”.

7.1.2. Deben seguirse las prioridades establecidas en el Plan Maestro de Validación” (versión vigente).

7.1.3. Se debe cumplir con Buenas Prácticas de Laboratorio.

7.1.4. En caso de productos similares en su composición química y efectos farmacológicos, éstos pueden ser agrupados como familia de productos.

7.1.5. En caso de familia de productos, el producto que presente la mayor cantidad de ingrediente activo en su composición, sea menos soluble y presente un menor límite puede ser considerado el peor de los casos para ejecutar la validación del procedimiento de limpieza.

7.1.6. La validación de la limpieza debe aplicarse en tres corridas o lotes consecutivos del producto seleccionado como el peor de los casos.

7.1.7. Se debe someter a evaluación, solo los equipos que están en contacto directo con el producto, en áreas donde se considere necesario.

7.1.8. Los equipos o utensilios que son de uso exclusivo para el producto o grupo de productos similares, no serán sometidos a evaluación, ejemplo mangueras y agujas de la máquina llenadora de viales.

7.1.9. La muestra debe tomarse con hisopos o enjuague con agua destilada después de la limpieza, muestreando una superficie aproximada de 25 cm² utilizando placas de acero inoxidable (coupones) para tal fin en el caso del hisopado y todo el equipo en el caso del enjuague

7.1.10. Las muestras deben tratarse según el método de análisis correspondiente, el cual debe estar vigente y validado.

7.1.11. Los procedimientos de limpieza involucrados en la validación deben estar vigentes.

Relativas a la Documentación

7.1.12. Toda la documentación generada en el proceso de validación debe ser confidencial y manejada de acuerdo a procedimientos aprobados.

7.1.13. Toda la documentación inherente al proceso de validación de procedimientos de limpieza debe ser revisada y aprobada por el Comité Directivo de Validación.

7.1.14. Los procedimientos de operación estándar que describan las actividades que tengan relación con el proceso a validar deben estar vigentes, firmados y reportados en la Agenda N° 1: Análisis para Pruebas de Validación.

EXTRACTO DEL PROTOCOLO DE VALIDACIÓN GERENCIA DE VALIDACIÓN	
TITULO: Protocolo de Validación	Página 14 de 20
Protocolo N°: PVLPL05-09	Validación de procedimientos de limpieza y desactivación de Esteroides en equipos y máquinas de Inyectables

Relativa a los equipos

7.1.15. Los equipos e instrumentos de producción y los empleados en el proceso de validación deben estar calibrados y calificados.

7.1.16. Los equipos empleados en el proceso de validación deben tener su respectivo instructivo de operación vigente.

7.1.17. Todas las superficies del equipo en contacto con el producto deben estar hechas de material compatible con el mismo sin problemas de migración ni absorción. En especial acero inoxidable AISI 316L, vidrio, plástico (polietileno, polipropileno, cloruro de vinilo (PVC), nylon).

7.1.18. Las superficies de los equipos deben ser lisas, de forma que no pueda acumular residuos o microorganismos.

7.1.19. Los perfiles deben ser redondeados evitando acumulación de residuos.

7.1.20. El procedimiento de muestreo más recomendable sobre la superficie de los equipos es el método directo.

Relativas al Personal

7.1.21. El personal debe cumplir con las Buenas Prácticas de Manufactura.

7.1.22. El personal que va a ejecutar las pruebas para la validación de los procedimientos de limpieza debe estar capacitado y con dominio en los procedimientos a validar.

7.1.23. El personal que va a ejecutar las pruebas para la validación de los procedimientos de limpieza debe cumplir con las buenas prácticas de laboratorio.

7.2. Descripción de las pruebas previas

Antes de la realización de las pruebas previas es necesario tener en cuenta las consideraciones descritas en el Método analítico a aplicar en el tratamiento de las muestras según el método analítico validado (PVLMA01-09 "Validación del método para la determinación de trazas de Dexametasona").

7.2.1. Prueba N° 1 Evaluación del método de muestreo

Se realizará la evaluación del método de muestreo directo con hisopos de poliéster (Método del Hisopado) y el muestreo indirecto por enjuague con agua destilada. Para ello se procederá de la siguiente manera:

- Emplee un patrón secundario de Dexametasona de concentración conocida. Posteriormente realice las diluciones correspondientes para obtener las siguientes concentraciones (4; 5; 6 ppm)
- Contamine un coupon de 25 cm² de la siguiente manera: con la ayuda de una micropipeta tome una alícuota de 100 µL del patrón y espárzalo sobre el coupon de acero inoxidable y deje secar. (Repita esta técnica por lo menos en dos coupons)

EXTRACTO DEL PROTOCOLO DE VALIDACIÓN GERENCIA DE VALIDACIÓN	
TITULO: Protocolo de Validación	Página 15 de 20
Protocolo N°: PVLPL05-09	Validación de procedimientos de limpieza y desactivación de Esteroides en equipos y máquinas de Inyectables

adicionales y para todas las concentraciones a evaluar, total tres coupons por concentración)

- Una vez secos los coupons proceda a realizar el muestreo según el procedimiento SOP 04-004 para la evaluación del método del hisopo y SOP 04-014 para la evaluación del método del enjuague, esta muestra será tratada según el método analítico validado (PVLMA01-09 “Validación del método para la determinación de trazas de Dexametasona”).
- Analice las muestras según el método analítico validado PVLMA01-09 “Validación del método para la determinación de trazas de Dexametasona”.
- Pruebe la efectividad del método de muestreo directo e indirecto (Método del hisopado y enjuague), calculando el porcentaje de recuperación, el cual debe ser mayor al 70% y el coeficiente de variación menor al 8%
- Realice la gráfica la ecuación de la recta y calcule el coeficiente de correlación y el coeficiente de determinación, en caso de obtener un valor por debajo de 0,98 proceda a calcular el F, el cual debe ser menor al F tabulado según el SOP 41-008.

7.2.3. Prueba N° 2 Ensayo del método de limpieza a escala piloto

En esta prueba tomando en cuenta el límite de residuo descrito en el anexo N° 02 “Cálculo de límites de aceptación”, el cual será el criterio de aceptación para esta prueba, se procederá a la ejecución del procedimiento de limpieza en coupons de 25 cm² de la siguiente manera:

- Tome un vial de Dexametasona 8mg/2mL y ábralo siguiendo la técnica adecuada.
- Extraiga todo el contenido de un vial con la ayuda de una inyectadora, y contamine la superficie del coupon de 25 cm² con el producto Dexametasona, luego deje en exposición los coupons hasta un máximo de 72 horas, como se muestra en el esquema de la tabla 2.
- Limpie cada coupon contaminado según los procedimientos de limpieza a ser evaluados, para ello haga una correspondencia de lo descrito para el tanque de 200 L con la superficie de 25 cm².
- Tome las muestras aplicando el método del enjuague, siguiendo el procedimiento descrito en el anexo N° 01. “Diagramas del proceso de validación de limpieza desactivación de Dexametasona de Equipos y Máquinas de Inyectables esteroides.”
- A cada muestra tomada aplique el siguiente tratamiento.
 1. Filtre a través de un filtro de 0,45 µm.
 2. Analice las muestras según el método analítico validado PVLMA01-09 “Validación del método para la determinación de trazas de Dexametasona”.
- Verifique a que nivel se reducen los residuos y si estos se encuentran dentro de los límites permitidos calculados. Realice una evaluación durante 3, 24, 48 y 72 horas, tiempo en los cuales los coupons quedarán expuestos al producto y serán evaluados

EXTRACTO DEL PROTOCOLO DE VALIDACIÓN GERENCIA DE VALIDACIÓN	
TITULO: Protocolo de Validación	Página 16 de 20
Protocolo N°: PVLPL05-09	Validación de procedimientos de limpieza y desactivación de Esteroides en equipos y máquinas de Inyectables

para cada tiempo, esto permitirá determinar el tiempo máximo en que el equipo puede permanecer sucio antes de realizar su limpieza.

Tabla N° 2 Planificación de la prueba N° 3

N° de coupons	Exposición	Hora 0	3 Horas	24 Horas	48 Horas	72 Horas
1,2,3	3 horas	Cont.	Limpieza	-	-	-
4,5,6	24 horas	Cont.	-	Limpieza	-	-
7,8,9	48 horas	Cont.	-	-	Limpieza	-
10,11,12	72 horas	Cont.	-	-	-	Limpieza

Cont.: Contaminación de los coupons con producto.

7.2.4. Preparación de patrones

- Prepare el patrón de Dexametasona según PVLMA01-09 “Validación del método para la determinación de trazas de Dexametasona”.

•

7.2.5. Composición y características del residuo en estudio

Tabla N° 3. Dexametasona Fosfato:

Apariencia física	Pto. De fusión	pH	Pérdida al secado	Solubilidad	Microbiología	Concentración (Límites en %)
Polvo blanco inodoro	233-235 °C	7,4-10,5	No >8 %	Soluble en agua, ligeramente soluble en alcohol, insoluble en éter y cloroformo	Aerobias mesófilas y hongos más. 100 ufc/g. Patógenos ausentes	HPLC 96-102%

Según el anexo N° 2, “Cálculo de límites de aceptación de residuos”, el caso crítico para la validación de la limpieza de trazas de Dexametasona lo representa Dexametasona – Procaína, con un límite de residuo permitido de 0,5 ppm (Ver anexo N° 2: Cálculos de Límites de Aceptación de Residuos Dexametasona Tabla N°2), estos valores están basados en la metodología farmacológica, ya que el cálculo realizado bajo el criterio del producto subsiguiente y superficie de área arrojó valores superiores.

EXTRACTO DEL PROTOCOLO DE VALIDACIÓN GERENCIA DE VALIDACIÓN	
TITULO: Protocolo de Validación	Página 17 de 20
Protocolo N°: PVLPL05-09	Validación de procedimientos de limpieza y desactivación de Esteroides en equipos y máquinas de Inyectables

8. MATERIALES:

- 8.1. Balones volumétricos de 10, 20, 25, 50, 100, 200, 250, 500mL.
- 8.2. Pipetas volumétricas de 0.5; 1; 2; 3; 7 y 10 mL.
- 8.3. Espátula.
- 8.4. Portafiltros armables de 13mm.
- 8.5. Filtros de 0.45 µm
- 8.6. Cilindro Graduado de 1000mL.
- 8.7. Papel parafilm.
- 8.8. Agitadores magnéticos.
- 8.9. Inyectadoras de 5mL.
- 8.10. Sistema de filtración.
- 8.11. Fiola de 2000mL
- 8.12. Fiola de Kitazato.
- 8.13. Tubos de Ensayo.
- 8.14. Placas de acero inoxidable (coupones) de 25 cm²

8.1. Condiciones cromatográficas:

- 8.1.1. Detector con arreglo de fotodiodo.
- 8.1.2. Longitud de onda: 254nm.
- 8.1.3. Columna C18 Symmetry 3,9x150mm 5µm.
- 8.1.4. Temperatura de la Columna: 35 °C.
- 8.1.5. Flujo 1,6mL/min.
- 8.1.6. Volumen de Inyección: 100µL.
- 8.1.7. Tiempo de Corrida: Depende de la inyección preliminar.
- 8.1.8 Fase Móvil mezcla (1:1) de metanol grado HPLC + Fosfato Monobásico de Potasio (0,01 M).

8.2. Reactivos:

- 8.2.1. Patrón secundario de Dexametasona Fosfato sódica.
- 8.2.2. Metanol grado HPLC.
- 8.2.3. Fosfato Monobásico de Potasio.
- 8.2.4. Agua destilada.
- 8.2.5. Lote de producto Dexametasona (Dexametasona)

9. EQUIPOS:

A continuación se presentan los equipos ubicados en el departamento de Fisicoquímico los cuales deben estar calibrados y/o calificados para la validación del procedimiento de limpieza y desactivación de Dexametasona de equipos y maquinas de Inyectables esteroides.

EXTRACTO DEL PROTOCOLO DE VALIDACIÓN GERENCIA DE VALIDACIÓN	
TITULO: Protocolo de Validación	Página 18 de 20
Protocolo N°: PVLPL05-09	Validación de procedimientos de limpieza y desactivación de Esteroides en equipos y máquinas de Inyectables

Tabla N° 4 Equipos Ubicados en el Departamento de Físicoquímico

Código	Aparato	Marca	Modelo	Serial	Código Instructivo de Operación	Fecha de última Calibración (mes/año)	Protocolo de Calificación
EFQ02-19/IC19-X00	Balanza semi-analítica	Mettler Toledo	PB-303-S	1122371693	IO-CCFQ035		
ECC03-13/IC13-X00	Balanza analítica	Mettler Toledo	AB-204	L56706	IO-CCFQ034		
EFQ05-48/IC48-X00	HPLC Alliance II	Waters	2695	E06SM7223M	IO-CCFQ039		
EFQ05-48/IC48-D01	Detector (con arreglo de fotodiodo)	Waters	2996	F06296124M	IO-CCFQ-20		
EFQ02-08/ICO8-X00	Ultrasonido	Branson	B1200R-1	S/S	IO-CCFQ06		
ECC03-29/IC29-X00	Bomba de vacío	Siemens	FE-1500	010314	IO-CCFQ18		

10. PROGRAMA DE ENSAYOS Y RECOLECCIÓN DE DATOS

Los procedimientos de limpieza y desactivación realizados son de tipo manual ya que son ejecutados en su totalidad por operarios, utilizando la técnica de limpieza en el sitio según el procedimiento que aplique.

Se considera someter a evaluación, solo los procedimientos que involucran los equipos que tienen contacto directo con el producto y no son de uso exclusivo para el producto Dexametasona, en el caso de las áreas solo se evaluará el área de elaboración por ser esta en donde se genera la mayor exposición al activo.

10.1. Puntos de muestreo:

Utilizando la técnica de limpieza y desactivación descrita en cada procedimiento, se tomarán muestras a los equipos en los siguientes puntos:

Tabla N° 5. Puntos de muestreo en máquinas y equipos

Equipo/Área	Método de Muestreo	Punto de muestreo	Total muestras
Tanques de elaboración, filtrado y recolección	Enjuague	Fondo, medio y tapa del tanque	1
Agitador	Enjuague	Aspa y varilla	1
Portafiltro	Enjuague	Plato superior e inferior	1
Espátula	Enjuague	Aleatorio	1
Regleta	Enjuague	Aleatorio	1
Equipo de llenado	Enjuague	Pistones y agujas	1
Área de elaboración	Hisopado	Piso	1
	Hisopado	Techo	1
	Hisopado	Pared	1
	Hisopado	Mesón	1

EXTRACTO DEL PROTOCOLO DE VALIDACIÓN GERENCIA DE VALIDACIÓN	
TITULO: Protocolo de Validación	Página 19 de 20
Protocolo N°: PVLPL05-09	Validación de procedimientos de limpieza y desactivación de Esteroides en equipos y máquinas de Inyectables

10.2. Procedimiento de muestreo

Luego de aplicado el procedimiento de limpieza y desactivación correspondiente para cada equipo/área, se tomarán las muestras de la siguiente manera:

- Luego de realizar la limpieza con detergente (Premix al 2%)
- Al finalizar la desactivación con Hipoclorito de sodio al 0,02%
- En el caso del área solo se tomará la muestra final después de la desactivación

10.3. Análisis de muestras:

La muestra proveniente del método del enjuague y del hisopado en las maquinas /equipos, se analizarán según el método analítico validado PVLMA01-09 "Validación del método para la determinación de trazas de Dexametasona".

11. PARÁMETROS CRÍTICOS

11.1. Cumplimiento de los procedimientos de muestreo establecidos en el programa de ensayos y recolección de datos.

11.2. El personal debe poseer el entrenamiento correspondiente al procedimiento en estudio.

11.3. Realizar la limpieza y desactivación de equipos y máquinas, según se describe en cada procedimiento.

12. CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

12.1. Ensayo de recuperación

- Porcentaje de recuperación > 70%,
- Coeficiente de variación < 8%
- Coeficiente de correlación y de determinación >0,98
- De ser necesario el cálculo de F debe ser menor al tabulado

12.2. Limpieza piloto

- Resultados de trazas deben estar por debajo del límite de residuo calculado, para todos los tiempos evaluados

12.3. Limpieza de equipos y áreas

12.3.1. Organolépticos:

- Ausencia de contaminación visible.
- La superficie no debe ser untuosa al tacto.
- Ausencia de olores extraños.

12.3.2. Contaminantes expresados en ppm:

- En el anexo N° 02 "Cálculo de límites de aceptación de residuos", se muestra la cantidad de residuo de principio activo Dexametasona Fosfato, que luego de aplicar el determinado procedimiento de limpieza y desactivación, puede estar

EXTRACTO DEL PROTOCOLO DE VALIDACIÓN GERENCIA DE VALIDACIÓN	
TITULO: Protocolo de Validación	Página 20 de 20
Protocolo N°: PVLPL05-09	Validación de procedimientos de limpieza y desactivación de Esteroides en equipos y máquinas de Inyectables

presente en las máquinas y equipos utilizados en producción, sin que este represente un riesgo para el próximo producto a fabricar.

- Sólo se considerarán los límites que corresponden a los productos que no son familia, es decir, no se considerarán los límites establecidos entre Dexametasona/Hidro cortisona y viceversa, sino que sólo se tomarán en cuenta los límites calculados para otros productos que no sean esteroides.
- Según se muestra en el anexo N° 02 “Cálculo de límites de aceptación de residuos”, el límite permitido de dexametasona en los equipos y máquinas que están en contacto directo con el producto es 0,5 ppm

13. CONTROL DE CAMBIOS

13.1. El proceso de control de cambios debe basarse en el procedimiento SOP N°: 41- 009 “Control de cambios”.

13.2. En caso de realizar un control de cambio se debe rellenar el formulario: “Registro de Control de Cambios”, 41-009-A01 para su aprobación.

14. CERTIFICADO DE APROBACIÓN

14.1. Elaborar el informe de validación haciendo referencia a los resultados obtenidos en el estudio.

14.2. Entregar el informe al Gerente de Validación para su respectiva revisión y aprobación.

15. ANEXOS

15.1. Anexo 01. “Flujogramas del proceso de Validación de Limpieza, desactivación y toma de la muestra de Dexametasona en el área de Inyectables Esteroides”.

15.2. Anexo 02. “Cálculo de límites de Aceptación de Residuos de Dexametasona”

**ANEXO XI. Certificado de aprobación de la
calificación del equipo HPLC**

1.6 System Performance Qualification, Final Approval

To certify that the owner's management reviewed the completed Waters HPLC qualification protocols documented in the applicable installation, maintenance, and operational qualification workbooks and to acknowledge successful completion of the system performance qualification, complete Form 1-7.

Form 1-7 System Qualification, Final Approval

We, the undersigned owner's management, have reviewed this completed set of Waters HPLC system qualification protocols and, to the best of our knowledge, believe they represent an accurate record of the installation, maintenance, operational, and/or performance qualification of the instruments and software of the system being commissioned for use by:

Company Name _____
 Owner's ID _____

	Performed and Accepted			Date
	Yes	No	Not Applicable	
Installation Qualification	_____ Manager's initials	_____ Manager's initials	_____ Manager's initials	10/08/06
Maintenance Procedures	_____ Manager's initials	_____ Manager's initials	_____ Manager's initials	02/06/10
Operational Qualification	_____ Manager's initials	_____ Manager's initials	_____ Manager's initials	02/06/10
Performance Qualification	_____ Manager's initials	_____ Manager's initials	_____ Manager's initials	02/06/10

Any deviations from the recommended procedures were identified in the Comments areas and were approved by an owner-designated responsible person.

Comments _____

Manager _____
 Name (print) _____ Signature _____
 Title Gerente de Validación Date 04/06/10
 (Owner-designated responsible person)

Manager _____
 Name (print) _____ Signature _____
 Title Gerente Control de Calidad Date 09/06/10
 (Owner-designated responsible person)

Manager _____
 Name (print) _____ Signature _____
 Title Gerente de Asesoramiento a la Cliente Date 14/06/10
 (Owner-designated responsible person)

© 2006 Waters Corporation