

UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



**“VALIDACIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE LIMPIEZA DE LOS
EQUIPOS DE MANUFACTURA DE BETAMETASONA 0.05%
CREMA”**

**INFORME DE PRÁCTICAS PRE-
PROFESIONALES
PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO**

AUTOR: Br. DÁVILA AGUILAR JORGE LUIS

ASESOR: DR. Q. F. PEDRO MARCELO ALVA PLASENCIA

TRUJILLO – PERÚ

2012

PRESENTACIÓN

SEÑORES MIEMBROS DEL JURADO:

En cumplimiento con las normas dispuestas en el reglamento de grados de la Escuela de Pre Grado de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de Trujillo, someto a su consideración el Informe de Practicas Pre- Profesionales:

“VALIDACIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE LIMPIEZA DE LOS EQUIPOS DE MANUFACTURA DE BETAMETASONA 0.05% CREMA”

Expreso mi más sincero reconocimiento a todos nuestros docentes que han contribuido con sus enseñanzas y experiencias en nuestra formación profesional.

Trujillo, Octubre de 2012

DÁVILA AGUILAR JORGE LUIS

AGRADECIMIENTOS

A Dios

Gracias por brindarme la vida, por tu amor, por estar conmigo en cada paso que doy, por alumbrarme día a día, por ser mi sostén en los momentos más difíciles, porque me das las fuerzas para seguir adelante y por haberme guiado para realizar este trabajo.

Jorge

A mis Padres:

MARIA Y SUCIDES †:

Por brindarme la oportunidad de crecer en un hogar lleno de amor, por ayudarme a salir adelante, porque gracias a su cariño y apoyo incondicional he llegado a realizar uno de los anhelos más grandes de mi vida, estar culminando mi carrera profesional, por ello viviré eternamente agradecido.

Jorge

A mis Hermanos:

JAECTOR Y VICTOR

Por su ayuda incondicional en todo momento y brindarme fuerzas de aliento y superación.

Jorge

A mi Novia:

ANNA CAROLIN

Por estar siempre a mi lado apoyándome y brindándome su amor, por compartir momentos importantes, por ser alguien especial en mi vida y por demostrarme en todo momento que cuento con ella.

Jorge

A mi asesor:

Dr. Pedro Alva Plasencia

El más profundo y sincero agradecimiento, respeto y estima, por su capacidad profesional y su incondicional apoyo para el desarrollo y culminación del presente trabajo.

Jorge

A los señores:

Miembros de Jurado

El agradecimiento por la dedicación y ayuda constante en la elaboración de este informe de internado.

Jorge

BIBLIOTECA DE FARMACIA Y BIOQUIMICA

ÍNDICE GENERAL

	Pág.
RESUMEN.....	i
ABSTRACT.....	ii
I.- INTRODUCCIÓN.....	1
II.- MATERIAL Y MÉTODO.....	13
III.- RESULTADOS.....	29
IV.- DISCUSIÓN.....	33
V.- CONCLUSIONES.....	37
VI.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	38
VII.- ANEXOS.....	44

RESUMEN

El presente trabajo fue realizado en la Industria Farmacéutica, en la ciudad de Lima, con el propósito de validar el Procedimiento de Limpieza de los equipos de manufactura de Betametasona 0.05% Crema, y de esta manera asegurar que las trazas del agente contaminante encontradas no alteren negativamente el siguiente producto a fabricar y además que se encuentren por debajo de los límites establecidos. Para ello previamente se seleccionó el producto a validar mediante una “matriz de peor caso”, luego se usaron dos tipos de muestreo: el hisopado (para análisis de trazas del principio activo y análisis microbiológico) y el de enjuague (para análisis de trazas de detergente), el análisis de las muestras que contienen trazas de principio activo se cuantificó por HPLC y las muestras correspondientes a los restos del agente de limpieza se realizó por evaluación de parámetros fisicoquímicos del agua de enjuague (pH y Conductividad). Los resultados obtenidos de las trazas del agente contaminante, Betametasona, del análisis microbiológico y del enjuague, se encontraron por debajo de los límites de aceptación indicando que el Procedimiento de Limpieza de los Equipos de Manufactura de Betametasona 0.05% Crema, cumplen con los criterios de aceptación establecidos, por lo tanto se da por validado.

Palabras clave: *Matriz del peor caso, Validación de limpieza, equipos de producción, Betametasona.*

ABSTRACT

This work was done in the pharmaceutical industry, in the city of Lima, in order to validate the cleaning procedure of the equipment manufacturing Betamethasone 0.05% cream, and so ensure that the traces of contaminant found not alter negatively next product to be made and they are also below the limits. This previously was selected to validate the product through a "matrix worst case", then used two types of sampling: the swab (for trace analysis of the active and microbiological analysis) and rinse (for trace analysis detergent) analysis of samples containing trace amounts of active principle was quantified by HPLC and the samples corresponding to the cleaning agent residues was performed by evaluation of the physicochemical parameters of rinse water (pH and conductivity). The results of the traces of the pollutant, Betamethasone, microbiological analysis and rinsing, were below the limits of acceptance indicating that the procedure Cleaning Equipment Manufacturing Betamethasone 0.05% cream, meet the criteria of established acceptance therefore given by validated.

Keywords: Matrix worst case, cleaning validation, production equipment, Betamethasone.

BIBLIOTECA DE FARMACIA Y BIOTECNOLOGIA

I. INTRODUCCIÓN

La industria farmacéutica es un sector empresarial dedicado a la fabricación, preparación y comercialización de productos químicos medicinales para el tratamiento y también la prevención de las enfermedades. Este produce medicamentos de calidad que garantice su seguridad. Se han ido desarrollando e incorporando requerimientos que han ido evolucionando hasta una reglamentación que son reguladas y controladas por organismos tales como la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) en Perú, la Food and Drug Administration (FDA) en USA y la Organización Mundial de la Salud (OMS) a nivel internacional, para asegurar la eficacia, calidad y estabilidad del producto final.^(1,2)

Al elaborar sus productos destinados a curar la enfermedad, salvar vidas o mejorar la calidad de vida, no puede haber el mínimo margen para el error, es por esto que disfruta de una imagen de calidad excelente. Sin embargo, a pesar de los esfuerzos de control y fabricación, se exige una mejora continua y el máximo control de la calidad. Y es en el avance para conseguir un total dominio de la calidad, cuando surge el concepto de validación.^(2,3)

El concepto de validación, en concordancia con la fabricación de medicamentos, surgió hace más de 30 años. Fue cuando la FDA (Food and Drug Administration) revisó las normas relativas al control de la fabricación de los productos farmacéuticos. Estas normas son conocidas como las GMP (Good Manufacturing Practices) o cGMP (current Good Manufacturing Practices). Desde 1978 a la actualidad la definición ha sido revisada, corregida, completada y actualizada.^(4,9)

La validación se define como la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones de calidad establecidos. Los estudios de validación son aplicables a las pruebas analíticas, los equipos, los sistemas y servicios del establecimiento (como aire, agua, vapor) y procesos (como el de fabricación, limpieza, esterilización, llenado estéril, liofilización, etc.). Los estudios de validación verifican el sistema en estudio y en condiciones de pruebas extremas semejantes a las que se tendría que esperar durante el proceso, a fin de comprobar que dicho sistema está bajo control. Una vez que el sistema o proceso se ha validado, cabe asegurar que permanezca bajo control, siempre y cuando no se hagan cambios en el mismo. Si se producen modificaciones o surgen problemas, si un equipo se sustituye o se cambia de ubicación, habrá que efectuar la revalidación. Los equipos y procesos de importancia crítica se revalidan en forma sistemática a intervalos adecuados a fin de demostrar que el proceso sigue bajo control.^(4,7,8)

Para implementar un plan de validación es necesario un trabajo en conjunto de las distintas áreas de un laboratorio, tales como fabricación, acondicionamiento y control de calidad entre otras, en donde la dirección por parte de un Químico Farmacéutico es fundamental. Además, la colaboración y capacitación del personal encargado de la fabricación de los medicamentos también es de suma importancia, ya que incide en forma directa en el procedimiento realizado. Por esta razón, el personal debe estar debidamente entrenado y conciente que tras su trabajo se esgrime una gran responsabilidad. El hecho de contar con los procesos validados no sólo significa para una industria farmacéutica tener productos de calidad que le permitan garantizar su efectividad para entrar y mantenerse en el exigente mercado farmacéutico, sino también significa un valioso ahorro en tiempo y dinero, ya que se minimizan los riesgos de perder lotes de producción por error generado durante el transcurso de la fabricación.⁽⁶⁾

Hoy existen tres tipos de validaciones: validación retrospectiva, validación prospectiva y validación concurrente.

Validación retrospectiva: Es aquella que trabaja con los antecedentes históricos del producto, obtenidos a partir de los registros de producción y control de calidad. Se aplica para productos que ya se encuentran en el mercado y que no han sido validados anteriormente.

Validación prospectiva: Este tipo de validación se efectúa en la etapa de desarrollo de un producto nuevo, es decir, antes de su fabricación a gran escala y de su comercialización de tal manera que puede tolerar cambios en el desarrollo del producto con la finalidad de obtener un producto de gran calidad.

Validación concurrente: Estudio para demostrar y establecer evidencia documentada de que un proceso hace lo que debe hacer basado en información generada durante una implementación real del proceso. También se le denomina **revalidación**. La validación concurrente es muy utilizada cuando se ha variado una etapa del proceso, ante cambios de proveedores de excipientes, cambios en las fórmulas de recubrimiento, sustitución o adición de excipientes. Da una información muy valiosa para modificar y corregir el proceso de fabricación o para cuando aparezcan problemas durante la fabricación. En la práctica, además deben realizarse revalidaciones, que son “repeticiones” parciales de la validación completa, en función de los cambios que se hayan practicado en el proceso. Cambios o hechos habituales que obligan a revalidar son:

- Cambios en componentes críticos (calidad de materias primas, proveedores, cantidad de excipiente o principios activos).
- Cambios o sustituciones de piezas del equipo o de materiales de acondicionado.
- Cambios en la planta o instalaciones (localización o tamaño).
- Aumento o disminución del tamaño del lote.

- Si varios lotes secuenciales no cumplen los límites especificados.

Aunque no hayan cambios significativos, es útil revalidar el proceso periódicamente para evaluar que se siguen cumpliendo los parámetros preestablecidos y que no hay variaciones importantes en el proceso que influyan en su capacidad de calidad.^(6,7,8,9)

La limpieza de equipos ha sido siempre parte de los requerimientos de las Buenas Prácticas de Producción, esta no fue popular hasta finales de la década de los 80. Con el aumento continuo de industrias multipropósito, se ha incrementado el riesgo potencial de contaminación cruzada y adulteración de drogas producidas subsecuentemente en un mismo equipo, sabemos también que en un proceso en donde interviene directa o indirectamente la mano del hombre siempre tiene variabilidades que son imposibles de eliminar, sin embargo, sí es posible controlarlas. Para minimizar estos riesgos de contaminación (FDA), puso mayor énfasis en la limpieza de los equipos. En julio de 1993 apareció en la guía de inspección de la FDA una revisión sobre validación de limpieza. En ella se exigió que las compañías tuvieran por escrito el procedimiento general del proceso de limpieza que sería validado, donde debían estar indicados también el procedimiento de muestreo y el método analítico usado en la cuantificación del residuo de principio activo. Actualmente las autoridades sanitarias de cada país basándose en esta *Guía*, han establecido reglamentos y normativas orientadas a la implementación del aseguramiento de la calidad en la Industria Farmacéutica para lograr que sus productos obtengan la calidad requerida internacionalmente.^(1,5,11,12)

Todos los procedimientos de limpieza, sean manuales, semiautomáticos o automáticos se basan en aplicar una o más clases de energía durante un tiempo determinado. En el círculo de Zimmer, Figura 1; vienen indicados los cuatro factores que combinados adecuadamente permiten conseguir una limpieza correcta.



Figura 1. Círculo de Zimmer

Fuente: Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria. 1994

- ✓ Energía mecánica: frotamiento de las superficies sucias, tratamiento con presión, aspiración, ultrasonidos, etc.
- ✓ Energía química y físico – química: disolución de la suciedad en agua a diferentes pH o disolventes orgánicos; efecto detergente; reacciones químicas de oxidación e hidrólisis en el residuo a limpiar.

✓ Energía térmica: según la ley de Arrhenius incrementa la acción debida a la energía química y físico – química. Por ejemplo el efecto superior del vapor de agua respecto al del agua. Una excesiva temperatura puede ser, en ocasiones, perjudicial (desnaturalización de proteínas, caramelización de azúcares, etc.).

✓ Tiempo: el tiempo de contacto del agente limpiador con la superficie a limpiar es determinante para conseguir una buena limpieza.⁽¹³⁾

Los tipos de limpieza más comunes en la industria farmacéutica, se clasifican como:

❖ **Limpieza ordinaria:** La vigencia de limpieza ordinaria es 24 horas(1 día)

- Antes de iniciar lotes consecutivos del mismo producto (cuando se trabaja en campaña)
- Cuando el equipo está sin usar por un periodo mayor de 72 Horas (se realizarán dos limpiezas ordinarias y luego se realizara limpieza radical).

❖ **Limpieza radical:** La vigencia de limpieza ordinaria es 72 horas(3 día)

- Cuando se concluye la fabricación de un producto y se requiera fabricar otro producto. (entre lotes de diferentes productos).
- Después de un mantenimiento preventivo y correctivo.
- Después que haya reportes de contaminación de productos.
- Después de haber realizado 2 limpiezas ordinarias consecutivas sin haberse usado el equipo.
- Equipos que estuvieron almacenados sin uso fuera del área y que son incorporados a producción.^(14,15,16)

La validación de limpieza ha sido aplicado en la industria farmacéutica, y su principal objetivo es garantizar y asegurar con evidencia documentada que los procedimientos de limpieza aplicados a equipos y superficies, eliminen eficazmente los residuos de los productos recién fabricados y de este modo prevenir la contaminación cruzada (presencia de principios activos que no son parte de la formulación) del producto, la contaminación accidental con materiales y/o compuestos extraños, así como también la contaminación microbiológica de productos que pudieran ser dañinos para los humanos. Como regla general, toda sustancia química que no forma parte de la formulación del producto farmacéutico y que es añadida durante el proceso de limpieza debe ser eliminada, esto incluye pero no se limita a: detergentes, sanitizantes, solventes. Adicionalmente debemos asegurarnos que antes de utilizar los equipos de manufactura, estos no deben poseer residuos de productos anteriormente fabricados.^(9,10,11,25)

Las estrategias utilizadas para validar los procedimientos de limpieza consisten en la medición de posibles contaminantes en productos, equipos y procesos, pero es muy difícil conducir la validación de limpieza para todos y cada uno de los elementos. La efectividad del proceso de limpieza suele monitorearse determinando límites cuantitativos para residuos blanco o ingrediente activo. La FDA sugiere establecer límites de aceptación residuales que sean lógicos, prácticos, aseguibles y verificables, además de considerar factores como el tamaño de lote de los productos, la dosis farmacológica y toxicológica y el tamaño del equipamiento. En general se aplican los límites propuestos en la literatura cuyos criterios son: Criterio de las 10 ppm (niveles de detección analítica), criterio de la dosis (niveles de actividad biológica), criterio visual (niveles organolépticos).^(10,12,17)

Como todo proceso crítico en la industria farmacéutica este debe ser debidamente validado siguiendo un plan maestro y utilizando protocolos y procedimientos operacionales estándares debidamente aprobados. La validación debe reflejar los patrones actuales de uso del equipo. Si varios productos son procesados en el mismo, y éste es limpiado usando el mismo procedimiento, puede usarse un producto representativo para la validación o el criterio del “peor caso”. Esta selección considera factores tales como toxicidad, solubilidad, presencia de colorantes, tipo de equipo, tamaño de lote y los cálculos de los límites residuales en base a una combinación de la concentración, y toxicidad. Los límites establecidos o criterios de aceptación deben ser alcanzables y poder ser inspeccionados. Los procesos de limpieza de los equipos que están en contacto directo con el producto requieren ser validados. Así como los procesos de limpieza de las áreas en donde el producto esté expuesto.^(9,17)

Para llevar a buen puerto esta etapa debemos tener claro desde el principio las posibilidades que tenemos entre:

- ❖ **Por enjuague:** También llamado “Rinse” o método indirecto, se basa en el análisis del solvente usado en el último enjuague del equipo; en el cual se determinarán los residuos del analito.
- ❖ **Por hisopado:** También llamado torunda o swab, o método directo, se considera la elección, se basa en el muestreo de las superficies de los equipos en contacto con el producto (habitualmente 25cm²); utiliza hisopos o escobillones de algodón secos mojados con agua o disolvente orgánico, dependiendo del tipo de residuo a determinar.

- ❖ **Por placebo:** Utilizado para formas sólidas, simulando las condiciones de uso del equipo una vez limpio; es una buena manera para conocer la cantidad de principio activo que se puede pasar del siguiente producto. ^(15,21,22,24)

El método por hisopado, es el más aconsejable por la Food and Drug Administration (FDA), porque permite evaluar residuos solubles e insolubles. Es aceptable cuando el muestreo de la superficie es accesible y cuando los residuos necesitan una acción físico-mecánica par ser removidos. Además presenta ventajas como: es económica, adaptables a superficies, aplicables a activos (microbiológicos, agentes de limpieza) y sus desventajas son: puede dejar fibras sobre la superficie muestreada, limitado para áreas complejas y de difícil acceso. Un procedimiento general del método del hisopado para equipos y utensilios es como sigue:

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

Entre los métodos analíticos que se usan para identificar el agente trazador o restos del agente limpiador tenemos: Cromatografía líquida de alta performance (HPLC), Análisis de Carbono Orgánico Total (TOC), Medición de pH, Método de bioluminiscencia, conductividad, Elisa, Absorción Atómica. ^(20,23)

Con respecto a los controles microbiológicos, el muestreo se realiza por el método de hisopado en los puntos determinados como “críticos” para el proceso de limpieza en el equipo. El solvente usado para la recuperación de la muestra es agua peptonada (usado como diluyente y enriquecimiento bacteriano). Hay que tener especial consideración al tratamiento de los recipientes donde se colocará la muestra, en todos los casos se debe considerar que los recipientes deben estar perfectamente limpios, secos y esterilizados, se debe realizar una toma de muestra “blanco” para descartar falsos positivos por error durante el muestreo. Es muy importante realizar ensayos para determinar si existe o no existe la contaminación microbiológica.^(12,18,19)

En el presente trabajo para realizar la validación del procedimiento de limpieza para los equipos de manufactura en la elaboración de betametasona 0.05% crema, se consideró como estrategia para efectuar la validación de limpieza de los equipos mediante uso de un “*principio activo*” (betametasona), con el cual se “contaminó” el equipo a evaluar, para la determinación posterior de trazas de principio activo. Por lo tanto, siguiendo el concepto del peor caso, se fabricó una formulación de “betametasona crema”, ya que éstas son más peligrosas y frecuentes, entre los tipos de formas farmacéuticas elaboradas ya que es un corticoide. Al comparar la toxicidad, dosis máxima diaria, dosis letal media (DL50) y frecuencia de fabricación de la betametasona, con los principios activos de los productos que se fabrican en planta, se determinó que la betametasona representó el “peor caso” teniendo mayor riesgo significativo de generar contaminación cruzada, por lo tanto se planteó el siguiente problema:

¿Se encuentran los parámetros del procedimiento de limpieza de los equipos de manufactura de Betametasona 0.05% Crema, dentro de los límites establecidos para ser considerado validado?

El presente estudio de validación tiene como objetivos:

- Determinar la presencia o ausencia de trazas de producto en los equipos empleados en su fabricación y envasado luego de efectuada la limpieza
- Determinar la presencia o ausencia de trazas del detergente empleado en la limpieza del equipo.
- Determinar la presencia o ausencia de carga bacteriana después de haberse efectuado la limpieza y sanitización del equipo luego de la limpieza del mismo.

BIBLIOTECA DE FARMACIA Y BIQUIMICA

II. MATERIAL Y METODO

2.1 MATERIAL:

2.1.1 Material de Estudio:

- Material de estudio correspondiente a tres lotes fabricados durante el año en que se realizó la validación.
- Equipos de manufactura.
- Papel filtro WATMANN (PALL de 47mm Tipo: A/E. filter Código: 61653).
- Pinza revestida con teflón.
- Lista de verificación de los procedimientos operativos estándar (POEs).

2.1.2 Material de Laboratorio:

- Vasos de 1 litro.
- Fiolas volumétricas de 10mL, 25mL, 100mL.
- Pipetas volumétricas de 4 mL, 5mL y 10 mL
- Probetas volumétricas de 500 mL y 1000 mL
- Membranas filtrantes de 0,45 um de poro.
- Portafiltros y jeringas descartables.
- Viales de HPLC de 2ml y tapas para los mismos..

2.1.3 Equipos:

a) Equipo: Cromatografo Líquido de Alta Presión (HPLC)

Marca: Merck Hitachi

Modelo: LaChrom

Equipado con los siguientes módulos:

Horno de columnas : Modelo L-2300 Serie 14E03 – 002

Bomba Cuaternaria : Modelo L-2130 Serie 15E02 – 003

Detector VWD : Modelo L-2400 Serie 14E02 – 018

Inyector automático : Modelo L- 2200 Serie 14E02 – 068

Calibración y/o Verificación: Conforme

Columna cromatográfica: Octadecilsilano C18 (5um) 4,6 mm x 250 mm.

Marca: Merck. Código: 112. Lote: L57045316.

b) Equipo: Balanza analítica

Marca: Mettler Toledo

Modelo: AB204

Nº de serie: 1125411283

Calibración o verificación diaria. Conforme

c) Equipo: Ultrasonido BRANSONIC

Marca: BRANSON

Modelo: 3510

Calibración o verificación diaria: No aplica

d) Equipo: Potenciómetro

Marca: Metrohm

Modelo: 827

Calibración o verificación diaria: Vigente.

e) Equipo: Conductímetros

Marca: WTW

Modelo: LF330

Calibración o verificación diaria: Vigente.

2.1.4 Solventes:

- Metanol grado HPLC
- Agua destilada
- Agua purificada
- Alcohol de 96°C.

2.1.5 Reactivos:

- Acetonitrilo HPLC.
- Ácido fosfórico 85%.
- Fosfato dibásico de amonio

2.2 METODO:

A) DESCRIPCIÓN DE LAS CONDICIONES PRELIMINARES:

❖ Matriz de selección de peor caso:

Se realizó una matriz para la selección de los productos a ser considerados para la realización de la validación de limpieza. Se seleccionó el producto que represente el “peor caso”, es decir, aquel que represente la mayor dificultad al momento de realizar la limpieza de los equipos empleados para su fabricación. Se realizó la validación de limpieza a 3 lotes fabricados de Betametasona 0.05% Crema, correspondientes al año en que se realizó la validación. (Ver Anexo 01)

Producto	Tamaño de Lote	Principios activos	Total de equipos	Solubilidad	Toxicidad (DL-50)	Técnica analítica
Betametasona 0.05% Crema	12,500 UND	Betametasona	2	INSOLUBLE	>4500 mg/kg	Validada

De acuerdo a lo establecido en el punto anterior, el producto seleccionado es Betametasona 0.05% crema, debido a lo siguiente:

- Peor caso del contaminante (solubilidad): Insoluble (Ver Anexo 07)
- Peor caso del contaminante (toxicidad): >4500 mg/kg (Ver Anexo 07)
- Peor caso del producto (tamaño de lote): 12,500 UND
- Peor caso de equipo: Mezclador Olsa y Envasadora de Ungüentos IWKA

❖ Inspección visual:

a. Criterios de aceptación:

Se monitoreará las superficies de los equipos, ningún residuo será visible en el equipo después de realizada la limpieza, tanto si está seca

como si está húmeda, no debe contener ninguna materia extraña cuando se compruebe lo siguiente:

- a.1 No debe ser untuosa al tacto
- a.2 Al frotar con un pañuelo de celulosa no debe aparecer suciedad
- a.3 Debe ser prácticamente inodora

B) MÉTODO DE LIMPIEZA:

Los procedimientos operativos estándar (POEs) de Limpieza de los equipos involucrados en la validación de limpieza estuvieron vigentes y elaborados mediante un Check List. (Ver Anexo.02)

EQUIPOS	POE	DESCRIPCIÓN	ÁREA	VERSIÓN	VIGENCIA
Mezclador Olsa	04.01.15.11	Limpieza de Equipos – Mezcladora Olsa – Área Semisólidos	SEMISOLIDOS	01	2 años
Envasadora de Ungüentos IWKA	04.01.15.10	Limpieza, Desinfección y Operación de Equipos - Envasadora de Ungüentos IWKA – Área Semisólidos.	SEMISOLIDOS	04	2 años

C) METODOLOGÍA DE ANÁLISIS:**1.- Técnica del análisis fisicoquímico:**

Nombre de la Técnica Analítica	Versión	Código
Técnica Analítica de Trazas de Betametasona	00	TATR-135584-2008

2.- Técnicas de análisis microbiológicos:

Nombre de la Técnica Microbiológica	Versión	Código
Control microbiológico de superficies	01	POES-MIC 03.03.02.43

D) MÉTODO DE MUESTREO:❖ **Método del Hisopado:****a. Materiales:**

Método del Hisopado	Hisopos	Pinza revestida con teflón
		Papel filtro: PALL de 47 mm Tipo: A/E glass fiber filter Código: 61631
	Solución de muestreo	De acuerdo a la técnica analítica

b. Procedimiento:

b.1 Identificar los puntos para la toma de muestra:

Cada punto deberá tener un área de 25 cm² (5 cm x 5 cm)


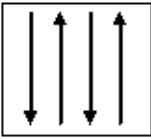
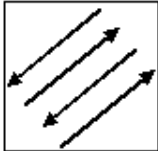
b.2 El papel de filtro deberá ser doblado previamente para poder tomarlo con la pinza de teflón, según como se muestra en el siguiente grafico:



b.3 Humedecer el papel filtro con el alcohol de 96°C, indicado en la técnica analítica (dicho solvente se encuentra contenido en un tubo de ensayo) para solubilizar el fármaco.

b.4 Remover el exceso de solvente del hisopo por ligera presión contra un lado del recipiente, de esta manera logramos que el líquido se disperse en forma homogénea.

b.5 Frotar el hisopo prehumedecido aplicando cierta presión para poder retirar restos de principio activo, el hisopado debe realizarse en tres (3) direcciones según se muestra en el siguiente gráfico:

HORIZONTAL	VERTICAL	DIAGONAL
		
10 veces	10 veces	20 veces

b.5 Colocar el hisopo dentro del frasco de vidrio, tapar con cuidado y rotular.

b.6 Entregar la muestra al analista de validaciones para el análisis de trazas de principio activo.

c. **Procedimiento de análisis:**

c.1 La muestra se analiza mediante determinación química de trazas del principio activo empleando el método cromatográfico HPLC y otros métodos si aplica.

c.2 La técnica analítica empleada se debe tener la suficiente sensibilidad y selectividad para detectar los niveles de material contaminante en el orden de 10 ppm.

d. **Criterios de aceptación:**

d.1 A menos que se indique lo contrario, los residuos o trazas encontradas de principio activo no deberán exceder de 10 ppm en la muestra.

❖ **Método del agua de enjuague:**

a. Consideraciones previas:

- a.1 El equipo al cual se le realizará la aplicación de este método, serán el (Mezclador OLSA y la Envasadora de Ungüentos IWKA)
- a.2 Los equipos a muestrear, previamente han sido limpiados empleando el POE vigente respectivo.
- a.3 El detergente empleado en la limpieza de los equipos es ALCONOX que se emplea como solución al 1% (ver hoja de seguridad Anexo 03)
- a.4 Los instrumentos de medición a utilizar (Conductímetros, potenciómetros) deben estar previamente calibrados o en su defecto, contar con un programa de calibración.
- a.5 Se empleará para el método del enjuague, el agua purificada utilizada para realizar el último enjuague
- a.6 Los recipientes de muestreo deberán ser frascos de vidrio color ámbar con tapa plástica, con capacidad para 200 mL aproximadamente, previamente lavados, secados y rotulados indicando el tipo de muestra.

b. Procedimiento:

- b.1 Tomar una cantidad aproximada de 500 mL del agua empleada para realizar el enjuague final, esta muestra servirá como MUESTRA BLANCO.
- b.2 Se empleara aproximadamente 5 litros (dependiendo de las dimensiones del equipo) de agua purificada, la temperatura del agua empleada para el muestreo deberá ser similar al agua empleada para realizar el ultimo enjuague.
- b.3 Incorporar los 5 litros de agua dentro del equipo, tratando de mojar las paredes internas del mismo, de manera tal que permita que el agua de enjuague pueda extraer residuos del detergente de las partes menos accesibles del equipo. Realizar la incorporación del agua purificada como indica el siguiente grafico (según sea el caso para cada equipo)



- b.4 Tomar aproximadamente 200 mL del agua purificada empleada para el enjuague (eliminar las primeras porciones, tomar la porción central)



c. **Procedimiento de análisis:**

- c.1 Para la determinación química, se emplearan los siguientes métodos:
- c.1.1 Determinación potenciométrica.
 - c.1.2 Determinación conductimetrica.

d. Especificaciones:

d.1 Determinación potenciométrica:

Método Potenciométrico	Especificaciones	Resultados
Fuente: Detergent Residue Testing using a pH Meter. ALCONOX	<ul style="list-style-type: none"> - Cualquier aumento significativo en el pH indica un posible residuo de detergente alcalino. - Un “cambio significativo” significa de 0.2 a más unidades de pH, medido en un Potenciómetro con sensibilidad de lectura de hasta 0.1 unidades de pH - Un resultado de un cambio menor a 0.2 unidades de pH indica un enjuague de material apropiado. 	Valores menores a 0.2 unidades de pH comparando lecturas del agua de enjuague de inicio y enjuague final, indican que el enjuague fue bien realizado.

d.2 Determinación conductimétrica:

Método Conductimétrico	Especificaciones	Resultados
Fuente: Detergent Residue analysis using a conductivity meter ALCONOX	<ul style="list-style-type: none"> - Cualquier aumento significativo en la conductividad indica un posible residuo de detergente alcalino. - Un “cambio significativo” significa de 0.2 a más unidades de conductividad (uS/cm), medido en un Conductímetro con sensibilidad de lectura de hasta 0.1 unidades de conductancia. - Un resultado de un cambio menor a 0.2 unidades de conductancia (uS/cm) indica un enjuague de material apropiado. 	Valores menores a 0.2 unidades de conductancia (uS/cm ²) comparando lecturas del agua de enjuague de inicio y enjuague final, indican que el enjuague fue bien realizado.

e. Frecuencia:

La determinación de trazas empleando:

- El método del Hisopado.
- El método del agua de enjuague.

Se realizara por una vez para cada equipo para confirmar la eficacia del proceso

❖ **Técnicas de muestreo microbiológico:**

Para la presente validación se han considerado el siguiente método para la cuantificación de contaminantes:

➤ **Control de superficies:**

a. materiales:

MATERIAL	ESPECIFICACIONES
Hisopos	Estériles
Tubos de ensayo	Conteniendo Cloruro de Sodio estéril 0.9% + 0.1 mL Polisorbato 80
Placas Petri	Descartables estériles
Pipetas	Estériles de 1 o 2 mL
Agar	Trypticase Soy Agar (TSA) Agar Sabouraud Dextrosa (SAB)

b. Procedimiento:

- b.1 Todos los procedimientos, tanto la preparación del material, la toma de muestra y el procedimiento de análisis se encuentran en el POE “Control Microbiológico de Superficies”.

c. Interpretación de resultados:

c.1 Luego del tiempo de incubación se procede al conteo de las colonias, teniendo en cuenta el siguiente cuadro:

LIMITE DE ALERTA	LIMITE DE ACCIÓN
10 ufc / placa	20 ufc / placa

d. Acciones:

d.1 En caso de detectarse crecimiento bacteriano en los siguientes casos:

d.1.1 Excede el límite de Alerta: se informa al área para que se proceda a realizar una nueva limpieza y desinfección ordinaria del equipo o instrumentos.

d.1.2 Excede el límite de Acción: se informa al área para que se proceda a realizar una limpieza y desinfección radical al equipo o instrumentos.

En ambos casos se procede a realizar un nuevo muestreo, hasta obtener resultados conformes.

E) CUANTIFICACIÓN DE TRAZAS DE BETAMETASONA

La cuantificación del residuo de betametasona se procedió a utilizar una técnica analítica validada. (Ver Anexo 04)

➤ Preparación de la Fase Móvil:

Pesar 1 gramo de 1-pentanosulfonato de sodio, añadir 780 mL de agua y 10 mL de trietilamina y llevar a PH 2.5 +/- 0.1 luego añadir 220 mL de metanol y homogeneizador. Filtrar por membrana de 0.45 um de poro.

➤ Preparación de Solución Estandar:

- Pesar 65 mg de Betametasona Dipropionato estándar de referencia y transferir a un matraz aforado de 100 mL.
- Disolver con 50 mL de metanol y poner en baño ultrasonido. Llevar a volumen con solvente y mezclar.
- Tomar 10 mL de la solución anterior y llevar a un matraz aforado de 100 mL enrasar a volumen con fase móvil y homogeneizar.
- Transferir 4 mL de la solución anterior a un matraz aforado de 100 mL, llevar a volumen con fase móvil y mezclar.

➤ Solución de la Muestra:

- Colocar el hisopado en un tubo de ensayo de 15 mL de capacidad.
- Agregar 5 ml de fase móvil al tubo, sonicar por espacio de 20 minutos, llevar al agitador por 15 segundos.
- Filtrar las soluciones por filtro de membrana de nylon de 0.45um de poro y 25 mm de diámetro descartando los primeros ml del filtrado.

Registrar los resultados en los formatos correspondientes

Límites: Máximo 10 ppm según la siguiente formula:

$$L.A. = \frac{10 \text{ (mg/ kg)} \times TL \text{ (kg)} \times 25 \text{ (cm}^2\text{)}}{SE \text{ (cm}^2\text{)} \times V \text{ (mL)}} \times 1000 \frac{\mu\text{g}}{\text{mg}}$$

L. A. = Limite de Aceptación

TL = Tamaño de Lote

25 = Superficie de muestreo del Hisopado

SE = Superficie del Equipo en contacto con el producto

V = Volumen del solvente empleado en el hisopado

BIBLIOTECA DE FARMACIA Y BIOQUIMIA

III. RESULTADOS

Tabla1: Inspección Visual de limpieza de los equipos de manufactura de Betametasona 0.05% Crema.

PRUEBA	ESPECIFICACION	RESULTADOS		
		<i>LOTE</i> 10577981	<i>LOTE</i> 10580401	<i>LOTE</i> 10586781
Inspección Visual	Visualmente Limpio	CONFORME	CONFORME	CONFORME

Tabla 2: Determinación de trazas de principio activo de Betametasona 0.05%, por el método del hisopado en los puntos críticos de los equipos por lotes.

EQUIPO MUESTREADO	PARÁMETROS		LOTE				LOTE				LOTE			
	N° Puntos Críticos	Limite de Aceptación	10577981				10580401				10586781			
Mezclador Planetario OLSA	4 Puntos Críticos	< 10 ppm	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
			0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
			Cumple				Cumple				Cumple			
Envasadora de Ungüentos IWKA	5 Puntos Críticos	< 10 ppm	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
			0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
			Cumple				Cumple				Cumple			

FUENTE: ANEXO N° 05

Tabla 3: pH y Conductividad para la determinación de trazas de detergente de Betametasona 0.05% Crema, por el método de Enjuague para equipos por lotes.

Equipo Muestreado	PARÁMETROS		LOTE: 10577981		LOTE: 10580401		LOTE: 10586781		Resultados
			<i>Lecturas</i>		<i>Lecturas</i>		<i>Lecturas</i>		
			Blanco	Agua de Enjuague	Blanco	Agua de Enjuague	Blanco	Agua de Enjuague	
Mezclador Planetario OLSA	pH (a 25°C +/-2°C)	Variación +/- 0.2	6.34	6.31	6.37	6.42	6.54	6.56	Conforme
	Conductividad	Variación +/- 0.2	1.1	1.0	0.7	0.8	0.8	0.7	Conforme
Mezclador Planetario OLSA	pH (a 25°C +/- 2°C)	Variación +/- 0.2	5.56	5.60	6.39	6.40	6.32	6.34	Conforme
	Conductividad	Variación +/- 0.2	0.8	0.9	0.8	0.9	1.0	0.9	Conforme

Tabla 4: Unidades formadoras de colonias (UFC) por el método de Muestreo Microbiológico para equipos de manufactura para Betametasona 0.05% Crema.

EQUIPO	ÁREA	LOTE: 10577981		LOTE: 10580401		LOTE: 10586781		RESULTADOS PROMEDIO ufc/placa
		Límite de Alerta	Límite de Acción	Límite de Alerta	Límite de Acción	Límite de Alerta	Límite de Acción	
Mezclador Planetario OLSA	CEFALOSPORINAS	10 ufc/placa	20 ufc/placa	10 ufc/placa	20 ufc/placa	10 ufc/placa	20 ufc/placa	< 1 CONFORME
Envasadora de Ungüentos IWKA	CEFALOSPORINAS	10 ufc/placa	20 ufc/placa	10 ufc/placa	20 ufc/placa	10 ufc/placa	20 ufc/placa	< 1 CONFORME

FUENTE: ANEXO N° 06

IV. DISCUSIÓN

Al validar una operación de limpieza, las dos consideraciones principales son: cuanto de producto activo queda adsorbido en la superficie y qué cantidad del detergente o agente limpiador no se retiró. Sin embargo, son muchas las pruebas que se pueden efectuar para detectar una gama de posibles contaminantes; entre ellas cabe mencionar las siguientes: presencia de microorganismos, presencia de excipientes, contaminación por endotoxinas, contaminación por partículas, agentes desinfectantes, lubricantes, polvo ambiental, contaminación relacionada con el equipo y agua de enjuague residual. Se deben tener en cuenta las peores condiciones posibles. Por ejemplo, si el agente limpiador residual no se distribuye uniformemente en la superficie de prueba, habrá que escoger con cuidado los puntos a muestrear.^(26,27)

El proceso de limpieza de los equipos de manufactura en una industria farmacéutica es un paso esencial en el proceso de manufacturar productos que cumplan con los estándares de calidad y seguridad requeridos por las entidades reguladoras. Como todo proceso crítico en la industria farmacéutica, este debe ser debidamente validado siguiendo un plan maestro, utilizando protocolos y procedimientos operacionales estándares debidamente aprobados. La razón principal de validar los procedimientos de limpieza es, obtener un alto grado de confianza para proteger a los productos a fabricar de la contaminación cruzada (presencia de principios activos que no son parte de la formulación) y de microorganismos que pudieran ser dañino al ser humano.^(21,22,24)

Como podemos observar en la **Tabla 1**, se evidencian los resultados de la evaluación de la inspección visual de los equipos de manufactura de Betametasona 0.05% Crema, los cuales estuvieron conformes para los tres lotes fabricados durante el año. En general no se observaron residuos físicos sobre las superficies de los equipos limpios. La FDA no establece una cantidad o concentración específica: en nuestros resultados muestran como límite que ningún residuo es visible.

En la **Tabla 2**, se observan los resultados de la determinación de trazas de principio activo por el método del hisopado de superficies de los diferentes puntos críticos de Betametasona 0.05% Crema en tres lotes de muestreos fabricados en el año correspondientes a la validación, los cuales se analizaron mediante la cuantificación de trazas por el método HPLC, donde no se obtuvo trazas de betametasona (0,0), los cuales están por debajo de la especificación (<10ppm). La presencia de trazas en el equipo se debe a varios factores como: un incorrecto hisopado de las superficies muestreadas, efectos del agente de limpieza, reacciones químicas de oxidación e hidrólisis, temperatura inadecuada que desfavorecen el proceso de disolución de residuos y tiempo de contacto del detergente con la superficie a limpiar, es decir una aplicación incorrecta de los cuatro factores que conforman el círculo de Zimmer (acción química, temperatura, acción mecánica y el tiempo), estuvieran por encima del valor de la especificación (especificación: <10ppm) nos puede dar un indicio de contaminación cruzada al siguiente producto que se fabricará en el mismo equipo y por tanto puede ser perjudicial para salud del público consumidor y ocasionar efectos adversos.^(7,21,22,23)

En la **Tabla 3**, se presentan los resultados de las determinaciones de pH, conductividad por el método del enjuague de los diferentes puntos críticos de Betametasona 0.05% Crema, de lotes fabricados correspondientes al año de la validación, en donde se observa que los valores obtenidos cumplen con las especificaciones fisicoquímicas, donde indica que valores menores a 0.2 unidades de PH, y 0.2 unidades de conductancia (uS/cm²) de CONDUCTIVIDAD, comparando lecturas del agua de enjuague de inicio y enjuague final, son valores que indican que el enjuague fue bien realizado cumpliendo con los límites de especificación fisicoquímico establecidos. ^(22, 23, 24)

En la **Tabla 4**, se muestran los valores de los resultados de las unidades formadoras de colonias (UFC), encontrados por el método de Muestreo Microbiológico de los puntos críticos de los equipos de manufactura de Betametasona 0.05% Crema, en tres lotes correspondientes al año de la validación, se evidencian en la que en este caso el cumplimiento de los criterios de aceptación establecidos (<10 *ufc/placa*), para el recuento microbiano total e identificación de microorganismos patógenos y hongos, en cada uno de los puntos de muestreo consecutivos.

Una de las causas de contaminación microbiana es la manipulación no aséptica, por parte del personal responsable de la limpieza del equipo, después de la operación de limpieza y cuando el sistema de apoyo crítico no funciona correctamente como: temperatura, humedad relativa y sistemas de aires (funcionamiento de los filtros HEPA) inadecuados.

(21, 22)

Es importante agregar que en una planta industrial se fabrican a diario diferentes tipos de productos en los mismos equipos de producción ya sea por lotes o por campaña, el cual es la fabricación varios lotes del mismo producto, entonces debido a esto las exigencias de las BPM en Perú e INVIMA en Colombia mencionan que se debe validar a los grupos farmacológicos más preponderantes de contaminación cruzada. En la norma de INVIMA dice que los grupos farmacológicos mas preponderantes son: glucocorticoides, hormonas no sexuales, antibióticos y naturales; entonces si nosotros contrastamos con nuestro producto a validar (betametasona); este es un activo corticoide que presenta propiedades de insolubilidad, esto quiere decir que, de no darse una buena limpieza pueden quedar trazas de éste en el equipo. Por eso es que se requiere limpiar o hacer la limpieza del los equipos y porque dicho procedimiento podría facilitar la proliferación de bacterias, que mas allá de contaminar el producto, representa un peligro para el consumidor.^(18,19)

BIBLIOTECA DE FARMACIA Y BIOTECNOLOGIA

V. CONCLUSIONES

1. La determinación de trazas del principio activo en los equipos de manufactura de Betametasona 0.05% Crema, se encontraron por debajo de los límites de especificación.(<10ppm)
2. La determinación de trazas de detergente en los equipos de manufactura de Betametasona 0.05% Crema, cumplen con las especificaciones fisicoquímicas.
3. La determinación de trazas de superficies de carga microbiana en los equipos de manufactura para Betametasona 0.05% Crema, cumplen con las especificaciones microbiológicas establecidas (10 ufc/placa)
4. Las determinaciones físico-química y microbiológica establecida en los equipos de manufactura para Betametasona 0.05% Crema, cumplen con las especificaciones, por tanto se da por validado el proceso.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (2003). Guía de Normas de Correcta Fabricación de la Unión Europea. Revisión del Anexo 1 de la Guía de Normas de Correcta Fabricación de la Unión Europea. [Fecha de acceso 15 de Mayo del 2012]. Disponible en:
<http://www.agemed.es/actividad/sgInspeccion/docs/anexo1-revision2003.pdf>
2. CASTILA, L; HEVIA, Z; DÍAZ, M; *Et-al.* Validación de la limpieza del reactor empleado en la preparación de medicamentos. Cuba 2001. [Fecha de acceso 14 de Abril del 2011]. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S003475152001000100006&script=sci_arttext
3. Torres, W. Validación del proceso de limpieza de la envasadora de cremas del área de envasados de Semisólidos. Tesis para optar el título profesional de Químico Farmacéutico. Universidad Norbert Wiener. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Lima-Perú. pp. 1-2, 9-10, 11, 16, 18-19.
4. LATFAR SAC. (2010). (Latinoamericana en Asesoría y Consultoría Farmacéutica, Cosmética y Afines). Validación de procesos de limpieza. Modulo 10 del programa. pp. 3-4, 6-7.

5. AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (2007). Guía de Normas de Correcta Fabricación de la Unión Europea. Parte II. Requisitos Básicos para Sustancias Activas Usadas como Materiales de Partida. pp. 38-40. [Fecha de acceso 10 de Abril del 2012]. Disponible en:
<http://www.agemed.es/actividad/sgInspeccion/docs/guia-partell-jun07.pdf>

6. HIDALGO, I. Validación del método de limpieza de la envasadora de polvos dos micro después de la producción de Bencilpenicilina Sódica en BETHAPARMA S.A. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Tesis de Grado previa obtención del título de Químico Farmacéutico. Facultad de Ciencias. Ecuador. 2010. [Fecha de acceso 02 de Abril del 2012]. Disponible en:
<http://dspace.espoch.edu.ec/bitstream/123456789/701/1/56T00231.pdf>

7. LARSSON, G; Anderson, A. Guía de la OMS sobre los requisitos de las prácticas adecuadas de fabricación (PAF), Segunda parte: Validación. Ginebra 1998. p 7-10.

8. ZORAYA, C; Quiroga, F; Rojas, J; Hernández, H. Validación de una metodología analítica para la determinación de acetaminofén en procesos de limpieza. Universidad Nacional de Colombia, Departamento de Farmacia. Colombia 2003. [Fecha de acceso 25 de Junio del 2011]. Disponible en:
<http://www.ciencias.unal.edu.co/unciencias/datafile/farmacia/revista/V32N2P103-110.pdf>

9. ZAYAS, L. Validación de limpieza. Puerto Rico 2008. [Fecha de acceso 02 de Febrero del 2011]. Disponible en:
<http://www.grupoterrafarma.com/pdf/articulosgratis/vlimpieza.pdf>

10. AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (2003). Guía de Normas de Correcta Fabricación de la Unión Europea. Revisión del Anexo 1 de la Guía de Normas de Correcta Fabricación de la Unión Europea. [Fecha de acceso 15 de Mayo del 2012]. Disponible en:
<http://www.agemed.es/actividad/sgInspeccion/docs/anexo1-revision2003.pdf>

11. FDA, Guide To Inspections Validation of Cleaning Processes; 1993. [Fecha de acceso 17 de Mayo del 2012]. Disponible en:
http://www.fda.gov/ora/inspect_ref/igs/valid.html

12. GARRIDO,A: Et-al. (1991). Control de Calidad Aplicado a la industria Farmacéutica y al Medicamento. 1era ed. Ed. Grafica. Lima pp. 12-18

13. PÉREZ, M. Protocolo para evaluación de la calidad del proceso de limpieza de tanques utilizados para la elaboración de jarabes farmacéuticos. Proyecto de trabajo de grado. Caracas 2012.[Fecha de acceso 19 de agosto del 2012]. Disponible en:
[http://tegpostucab.wikispaces.com/PROYECTO/\(protocoloparavalidaciondelimpieza\)Brev_01.docx](http://tegpostucab.wikispaces.com/PROYECTO/(protocoloparavalidaciondelimpieza)Brev_01.docx).

14. FORSYTH, R; VAN, V; MARTIN,G. Visible – residue limit for cleaning validation and its potential application in a pharmaceutical research facility. Chicago: Pharmaceutical Technology. [Fecha de acceso 28 de Mayo del 2012]. Disponible en:
http://www.findarticles.com/p/articles/mi_m0EEH/is_10_28/ai_n6361861/pg_4
15. SANZ, E. Validación de limpieza en la Industria Farmacéutica. Rev. Farmaespaña. Ind. Art I; 2005. Pp. 69-71.[Fecha de acceso 01 de Diciembre del 2011]. Disponible en:
<http://www.farmaindustrial.com/articulos/articulospdf/validaciones/mcneil.pdf>
16. INTERNATIONAL FOOD INFORMATION FOUNDATION. Publicación de Parámetros de Evaluación Toxicológica: 2000. [Fecha de acceso 20 de Noviembre del 2011]. Disponible en:
<http://canal-h.net/webs/sgonzalez002/Toxico/EVALUACI%D3N.htm>
17. Ruiz, A; Castro, J. Validación de procesos de limpieza. México 2009. [Fecha de acceso 21 de Junio del 2011]. Disponible en:
http://www.quiminet.com/archivos_empresa/438adae62c1822350b81fbad57c3223e.pdf
18. MIYASHIRO, P. Protocolo de Validación de las Condiciones Ambientales de un Área Estéril (tesis). Lima: Universidad Mayor de San Marcos; 2000.
19. ALEJO, D; SILVA, G. Validación del proceso de Limpieza de un Producto de Alta potencia a Baja Dosis. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2001.

20. DESTIN, A. LeBlanc. (2000). Validated Cleaning Technologies for Pharmaceutical Manufacturing.
21. HAMID, A. Validación de limpieza basada en la fabricación de Biopharmaceutical API. Rev. Inter BioPharm; 2005. [Fecha de acceso 11 de Diciembre del 2011]. Disponible en:
<http://www.biopharminternational.com/biopharm/article/articleDetail.jsp>
22. ASOCIACION ESPAÑOLA DE FARMACEUTICOS DE LA INDUSTRIA A.E.F.I. Validación de Métodos de Limpieza. Barcelona: Asociación Española de Farmacéuticos: 1994. pp. 10-44. 54-59. 114-127.
23. GARCÍA, N; PADRON, A; MATEU, L; Et-al. Desarrollo y validación de una metodología para la limpieza de áreas de producción de tabletas de penicilamina. Cuba 2005. [Fecha de acceso 21 de Octubre del 2011]. Disponible en:
http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol39_01_05/far02105.pdf
24. LEBLANC, D. Cleaning Technologies for Pharmaceutical Manufacturing. Ed. Interpharm EE. UU. 2005. p. 10-35.
25. Sanz E. Validación de limpieza en la industria farmacéutica, Farmaespaña Ind. Madrid 2008. [Fecha de acceso 25 de Mayo del 2012]. Disponible en:
<http://www.farmaindustrial.com/articulos/articulospdf/validaciones.pdf>

26. Rodríguez, R. Validación de procesos, taller de validación OMS. Guatemala 2004.

[Fecha de acceso 21 de Julio del 2011]. Disponible en:

<http://www.paho.org/Spanish/AD/THS/EV/bpm-validación-procesos-fda.ppt>

27. Benavides, F. Asociación española de farmacéuticos en la industria A.E.F.I.

Validación del método de limpieza. Barcelona 2005. p. 26-28; 114-127.

BIBLIOTECA DE FARMACIA Y BIOQUIMICA

ANEXOS

BIBLIOTECA DE FARMACIA Y BIOQUIMICA