



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

**“VALIDACIÓN DE LIMPIEZA DEL REACTOR ACINDEC
CAPACIDAD 15000 LITROS Y CABINA ESTÉRIL, EN GINSBERG
S.A. QUITO MEDIANTE EL MÉTODO TOC”**

TRABAJO DE TITULACIÓN

TIPO: TRABAJO EXPERIMENTAL

Previo a la obtención del Título de:

BIOQUÍMICA FARMACEÚTICA

AUTOR: MAYRA JIMENA SHAGÑAY GAGÑAY

TUTOR: BQF. JOHN MARCOS QUISPILLO MOYOTA

Riobamba - Ecuador

2019

©2019, Mayra Jimena Shagñay Gagñay

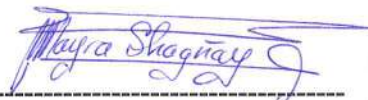
Se autoriza la reproducción parcial o total, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la cita bibliográfica del documento, siempre y cuando se reconozca el Derecho de Autor.

ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

El Tribunal de Trabajo de Titulación certifica que: el trabajo de investigación, tipo experimental, **“VALIDACIÓN DE LIMPIEZA DEL REACTOR ACINDEC CAPACIDAD 15000 LITROS Y CABINA ESTÉRIL, EN GINSBERG S.A. QUITO MEDIANTE EL MÉTODO TOC”** es responsabilidad de la señorita Mayra Jimena Shagñay Gagnay, ha sido exhaustivamente revisado por los Miembros del Tribunal, quedando autorizada su presentación.

	FIRMA	FECHA
BQF. Aída Adriana Miranda Barros PRESIDENTE DEL TRIBUNAL		2019-07-03
BQF. John Marcos Quispillo Montoya DIRECTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN		2019-07-03
Dra. Elizabeth del Rocio Escudero Vilema MIEMBRO DE TRABAJO DE TITULACIÓN		2019-07-03

Yo, Mayra Jimena Shagñay Gagñay soy responsable de las ideas proporcionadas, información y resultados expuestos en el trabajo de titulación; y el patrimonio intelectual del trabajo de titulación pertenece a la ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO y a la Industria Farmacéutica GINSBERG Ecuador S.A. planta Quito.



Mayra Jimena Shagñay Gagñay
060457966-4

DEDICATORIA

En primer lugar agradezco a Dios por guiar mis pasos y permitirme cumplir unos de mis sueños anhelados, a mi mami por ser siempre una mujer luchadora y de buen corazón, a mi papi por ser mi apoyo y fuerza, a mis hermanos por su amor y comprensión, hago énfasis y resalto el agradecimiento más profundo a mi mami quien fue el motor principal y mi impulso diario para seguir en la vida..... MAMI GRACIAS!!!! por ustedes cumplí mi meta, a mi tía Clemencia por ser mi segunda madre que siempre estuvo a mi lado apoyándome, a mis amigos que estuvieron ahí cuando los necesitaba para darme la mano y a toda mi familia quienes me dieron su amor y cariño y que siempre me apoyaron, a todos MUCHAS GRACIAS!!!!.

Mayra

AGRADECIMIENTO

A la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo por su aporte académico impartido en las aulas constantemente que ayudaron a mi formación tanto personal como profesional.

A la Industria Farmacéutica GINSBERG Ecuador S.A. por permitirme realizar y culminar mi tesis, a todo el Departamento de Validaciones y Control de Calidad, por el apoyo y la comprensión brindada, por su calidad humana y muestra de amistad hacia mi persona.

Al BQF. John Quispillo con su colaboración y asesoramiento en la dirección de la siguiente tesis.

A la BQF. Elizabeth Escudero por formar parte de este reto y su aporte informativo en mi tesis.
Al Ing. Nelson Guamán por su apoyo brindado para la realización de mi tesis y su muestra de bondad.

A todas las personas que colaboraron de cualquier manera para la culminación de este trabajo de investigación.

Mayra

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN.....	ix
SUMMARY	x
INTRODUCCIÓN	1

CAPITULO I

1. MARCO TEORICO	5
1.1. Medicamento	5
1.1.1. Definición.....	5
1.1.2. Causas del proceso y uso de medicamentos en el mundo.....	5
1.2.1 Industria Farmacéutica.....	7
1.2.2 Descripción de la organización	9
1.2.3. Misión	10
1.2.4 Visión	10
1.2.5. Organigrama administrativo	11
1.3. Limpieza y desinfección en la industria farmacéutica.....	12
1.3.1. Tipos de limpieza	13
1.3.1.1. Lavado manual.....	13
1.3.1.2. CIP (Clean – in – place)	13
1.4. Detergente de uso farmacéutico.....	13
1.4.1 Extran.....	13
1.4.2 Concentraciones de EXTRAN 02	14
1.5. Validación	14
1.5.1. Definición.....	14
1.5.2. Tipos de validaciones según la OMS y FDA.....	15
1.5.3 Normativa regulatoria de limpieza de Validaciones.....	15
1.6. Plan maestro de validaciones	18
1.6.1 Validación de un método analítico.....	18
1.6.2. Parámetros de la validación	18
1.7. Procedimiento de limpieza	21
1.8. Protocolo de validación.....	21
1.9. Hisopado Superficial.....	22
1.9.1. Pasos de recolección de muestra.....	23
1.9.2.2. Químico.....	25

1.10.	Tipos de agua de uso farmacéutico.....	25
1.10.1.1.	<i>Agua purificada – Purified Water (PW).....</i>	25
1.11.	TOC (Carbono Orgánico Total).....	27
1.11.1.	<i>TOC.....</i>	28
1.11.2.	<i>Ventajas de TOC-L ZHIMADZU:.....</i>	28
1.11.3.	<i>Toc-L Zhimadzu Funcionalidad.....</i>	28
1.11.4.	<i>TOC-L SHIMADZU CERTIFICADO.....</i>	30
1.12.	REACTOR ACINDEC 15 000 L	31
1.12.1.	<i>Descripción del Equipo.....</i>	31
1.12.2.	<i>Etapas de limpieza REACTOR ACINDEC CIP.....</i>	32
1.12.3.	<i>SUB-ETAPAS DE LIMPIEZA CIP.....</i>	32
1.12.4.	<i>Sub-Etapa del CIP</i>	33
CAPITULO II.....		34
2.	MARCO METODOLÓGICO.....	34
2.1	Lugar de la investigación.....	34
2.2	Tipo y diseño de investigación.....	34
2.3.	Población de estudio.....	34
2.4.	Tamaño de la muestra	34
2.5.	Materiales, equipos y reactivos.....	34
2.5.1	<i>Materiales</i>	34
2.5.2.	<i>Equipos.....</i>	35
2.5.3.	<i>Materiales</i>	35
2.5.4.	<i>Reactivos.....</i>	35
2.6.	Manejo específico del experimento.....	36
2.6.1.	<i>Información para la elaboración del protocolo de validación de limpieza del reactor ACINDEC y cabina estéril.....</i>	36
2.6.2.	<i>Elaboración del protocolo de validación de limpieza del reactor ACINDEC y Cabina estéril.....</i>	36
2.6.3.	<i>Determinación de los puntos críticos del reactor ACINDEC y cabina estéril</i>	37
2.6.4.	<i>Proceso para la determinación de carbono orgánico total necesarios para el análisis de las muestras tomadas.....</i>	38
2.6.4.1.	<i>Limpieza del material de vidrio</i>	38
2.6.4.2.	<i>Preparación de reactivos para TOC-L SHIMADZU</i>	38

2.6.4.3.	<i>Elaboración de la curva de calibración para TOC según la especificación de la USP 38 para hisopado superficial de equipos (<10 ppm) y manual de TOC-L SHIMADZU.....</i>	39
2.6.4.4.	<i>Muestreo por hisopado superficial del reactor ACINDEC de 15 000 L y Cabina Estéril.....</i>	39
2.6.4.5.	<i>Determinación del carbono orgánico total.....</i>	40
2.6.4.6.	<i>Análisis estadístico de los resultados del TOC</i>	40
2.7.	<i>Análisis de control microbiológico</i>	40
2.7.1.	<i>Elaboración del informe de validación de limpieza del reactor ACINDEC.....</i>	41
CAPÍTULO III.....		43
3.	<i>RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</i>	43
3.1.	<i>Aplicación del protocolo de validación de limpieza del reactor ACINDEC y cabina estéril.....</i>	43
3.2.	<i>Uso de la curva de calibración para TOC según la especificación de la USP 38 por hisopado superficial (<10 ppm) y manual de TOC-L SHIMADZU.....</i>	43
3.3.	<i>Toma de muestra de los puntos críticos del reactor ACINDEC y cabina estéril ...</i>	44
3.4.	<i>Determinación del carbono orgánico total.....</i>	44
3.5.	<i>Análisis estadístico de los resultados del TOC</i>	47
3.5.1.	<i>Modelo Lineal General: Univariado</i>	47
3.5.2.	<i>Tablas estadísticas del reactor acindec de 15000l y cabina estéril en ginsberg ecuador s.a.</i>	48
3.6.	<i>Elaboración del informe</i>	63
4.	CONCLUSIONES.....	65
5.	RECOMENDACIONES.....	67
6.	BIBLIOGRAFÍA	
7.	ANEXOS	

INDICE DE TABLAS

TABLA 1-1	Parámetros de elaboración del protocolo de validación de limpieza del Reactor ACINDEC de 15 000 L.....	22
TABLA 2.2	Contenido del informe de validación del reactor Acindec y cabina estéril	42
TABLA 3-3	Resultados del análisis TOC.....	46
TABLA 3-4	Resumen de las pruebas de muestreo modelo lineal general REACTOR ACINDEC	48
TABLA 3-5	Prueba de TUKEY del muestreo REACTOR ACINDEC	48
TABLA 3-6	Resumen de comparaciones múltiples de cada lectura realizada para el REACTOR ACINDEC	50
TABLA 3-7	Prueba de TUKEY de lecturas cada lectura realizada para el REACTOR ACINDEC	50
TABLA 3-8	Prueba de comparaciones múltiples entre las lecturas del REACTOR ACINDE y CABINA ESTÉRIL	55
TABLA 3-9	Prueba de TUKEY entre las lecturas del REACTOR ACINDE y CABINA ESTÉRIL.....	55
TABLA 3-10	Análisis de los resultados microbiológicos	56

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1-1	Actividades del Ciclo de validación de limpieza.....	16
FIGURA 1-2	Normativa ICH en la validación de limpieza	16
FIGURA 1-3	Guía de validaciones de limpieza muestreo y limpieza de superficies.....	17
FIGURA 1-4	Selección de detergentes de formulaciones de limpieza.....	20
FIGURA 1-5	Esquema de Hisopado	23
FIGURA 1-6	Recolección de muestra en viales prelavados	24
FIGURA 1-7	Tipos de agua de uso farmacéutico especificado en la FDA como requisito de preparación de medicamentos.....	26
FIGURA 1-8	Criterios de aceptación de la calidad del agua purificada de uso farmacéutico	26
FIGURA 1-9	Especificaciones de criterios de aceptación de la calidad del agua de uso farmacéutico	28
FIGURA 1-10	Equipo TOC-L SHIMADZU	29
FIGURA 1-11	Los Hisopos específicos empleados para TOC se presentan a continuación	29
FIGURA 1-12	Funcionamiento del equipo TOC	30
FIGURA 1-13	Código de colores del banner display del equipo y funcionamiento del equipo TOC-L SHIMADZU	30
FIGURA 1-14	Reactor Acindec	31
FIGURA 3-15	Contenidos del informe de validación de limpieza del REACTOR ACINDEC de 15000 L	64

ÍNDICE DE GRÁFICAS

GRÁFICA #1	Muestreo del reactor ACINDEC	49
GRÁFICA #2	Lecturas realizadas por muestreo en el REACTOR	51
GRÁFICA #3	Lecturas del muestreo del REACTOR ACINDEC	52
GRÁFICA #4	Muestreos de la cabina estéril	53
GRÁFICA #5	Lecturas de la CABINA ESTÉRIL	53
GRÁFICA #6	Promedio de las lecturas del reactor ACINDEC de 15000 L y cabina estéril..56	
GRÁFICA a)	Fondo salida del producto, junto al agitador (I), (T10).....	58
GRÁFICA b)	Orificio de recirculación de caída del producto, cubierta superior lado izquierdo cerca a la tapa del reactor (I) (T15).....	58
GRÁFICA 1	Pared posterior alta, vista a la Bottelpack frente a la tapa del reactor (T17)....	59
GRÁFICA 2	Ventana 1 de cristal, junto a la puerta de ingreso vista al empaque (T22).....	59
GRÁFICA 3	Pared superior derecha alta junto a las gradas y puerta de ingreso (T25).....	60
GRÁFICA A	Fondo frontal izquierdo, cercano al medidor de presión (I), (T9).....	60
GRÁFICA B	orificio de recirculación de caída del producto, cubierta superior lado izquierdo cerca a la tapa del reactor (I) (T15).....	61
GRÁFICA 1	Pared posterior alta, vista ala Bottelpack frente a la tapaq del reactor (T17)...	62
GRÁFICA 2	Ventana 1 de cristal, junto a la puerta de ingreso vista a empaque (T22).....	62

RESUMEN

El objetivo principal de esta investigación fue la validación de la limpieza del Reactor ACINDEC capacidad 15000 L y Cabina estéril mediante el método TOC, en Ginsberg Ecuador S.A., el estudio fue de carácter experimental con datos cuantitativos, en primera instancia se elaboró un protocolo de validación como instructivo de aplicación del método, los puntos críticos del equipo y cabina estéril se obtuvieron mediante el hisopado superficial, establecida en la USP 38 con área de muestreo de 25 x 25 cm², con criterios de aceptación de residuos para detergente (Extran 1%) menor 10 ppm y controles microbiológicos para hongos, levaduras menor o igual 10 UFC y bacterias aeróbicas menor o igual 100 UFC. Los resultados se analizaron mediante el modelo lineal general univariado que evaluó el efecto de los 26 puntos críticos y determinó que existe variabilidad en las concentraciones de residuos de detergente presente de una muestra a otra, es decir, todos los resultados obtenidos son diferentes. Además, se realizó la prueba de TUKEY que demuestra que no hay homogeneidad en los resultados de cada muestra. Los datos obtenidos para los análisis microbiológicos presentaron CERO crecimientos, por lo tanto, no se puede generar ningún método estadístico al no tener datos de comparación significativa. Se concluye que el método TOC queda validado y es reproducible para determinar la limpieza del reactor y cabina estéril, ya que presentó residuos de detergente Extran 1% usados en la limpieza, inferior a 5 ppm en los tres muestreos realizados, encontrándose dentro de los parámetros de aceptación establecida, que garantiza la inocuidad y su uso hasta las 8 horas después de su limpieza, posterior a este tiempo se recomienda realizar una nuevo proceso de análisis o limpieza, esta información se detallada en el informe aprobado y entregado a las jefaturas de Validaciones, Control de Calidad y Dirección Técnica, cuyo documento reposa en el departamento de Validaciones y Aseguramiento de la calidad de la Industria Farmacéutica Ginsberg S.A.; Quito.

Palabras claves: BIOQUIMICA, INDUSTRIA FARMACÉUTICA, PROTOCOLO, VALIDACIÓN, TOC, PUNTOS CRÍTICOS, REACTOR DE SUEROS, CABINA ESTÉRIL, DETERGENTES, MUESTREO HISOPADO SUPERFICIAL, HONGOS Y LEVADURAS, BACTERIAS AERÓBICAS.

ESPOCH - DBRA
PROCESOS TÉCNICOS Y ANÁLISIS
BIBLIOGRÁFICO Y DOCUMENTAL



04 JUL 2019

REVISIÓN DE RESUMEN Y BIBLIOGRAFÍA

Por: Hora: 15:25

SUMMARY

The following investigation's objective was the validation of the cleaning of the Reactor ACINDEC capacity 15000 L and Sterile Cabin by means of the TOC method, in Ginsberg Ecuador SA., the study was of experimental character with quantitative data, in the first instance a validation protocol was elaborated as an instruction for the application of the method, the critical points of the equipment and the sterile cabinet were obtained by means of the superficial swab, established in the USP 38 with sampling area of 25 x 25 cm², with criteria of acceptance of residues for detergent (EXTRAN 1%) lower 10 ppm and microbiological controls for fungi, yeasts less than or equal to 10UFC and aerobic bacteria less than or equal to 100 CFU. The results were analyzed using the univariate general linear model that evaluated the effect of the 26 criteria points and determined that there is variability in the concentrations of detergent residues present from one sample to another, that is, all the results obtained are different. In addition, the TUKEY test was carried out, which shows that there is no homogeneity in the results of each sample. The data obtained for the microbiological analyzes showed ZERO growths, therefore, it cannot generate statistical method due to not having significant comparison data. It is concluded that the TOC method is validated and is reproducible to determine the cleanliness of the reactor and a sterile cabinet. It presents residues of detergent Extran1% used in the cleaning, less than 5 ppm in the three samples taken, being within the parameters of established acceptance, which guarantees the safety and use until 8 hours after cleaning, after this time it is recommended to carry out a new analysis or cleaning process, this information is detailed in the approved report and delivered to the Headquarters of Validations, Quality Control and Technical Management, whose document rests in the Validations Department and Quality Assurance of the Ginsberg Pharmaceutical Industry SA; Quito.

Keywords: BIOCHEMISTRY, PHARMACEUTICAL INDUSTRY, PROTOCOL, VALIDATION, TOC, CRITICAL POINTS, REACTOR OF SERUM, STERILE CABIN, DETERGENTS, SUPERFICIAL HISOPADO SAMPLING, FUNGI AND YEASTS, AEROBIC BACTERIA.



INTRODUCCIÓN

A fines del siglo XX, no se tomaba en cuenta la validación como un proceso indispensable en las industrias nacionales e internacionales, sin embargo, en la actualidad es necesaria como un proceso de calidad, se define como el procedimiento coordinado y confiable que garantiza que un método o estudio tras un sinnúmero de análisis es confiable y reproducible, que alcanza un objetivo planteado obteniendo resultados positivos, que al ser ejecutados proporciona los mismos efectos esperados.

Es necesario saber que la Industria Farmacéutica requiere de varios procesos de análisis constantes que mejore su calidad, que conlleve a garantizar su producción y mantener una mejora continua, mediante el cumplimiento de las especificaciones del sistemas de salud del país, y así lograr la comercialización de fármacos seguros, para ello se debe llevar una serie de procesos organizados, los cuales deben ejecutarse a cabalidad de acuerdo a las necesidades que presente el área de producción, empaque, control de calidad y validación de las plantas farmacéuticas basadas en una política establecida de generar medicamentos inocuos, seguros y de calidad que garanticen su efectividad terapéutica y satisfacción del paciente.

Unos de los parámetros fundamentales establecido por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), es la implementación de los procesos de validación de limpieza de los equipos de producción, en este marco, se realizó la validación de limpieza del REACTOR ACINDEC capacidad 15,000 L y cabina estéril, de producción de sueros, este proceso se realiza tras cada lote terminado, el detergente y desinfectante usados se establecen dentro del cronograma de limpieza anual elaborado por el departamento de producción, se implementaron los parámetros de limpieza para descartar la posibilidad de presencia de residuos o trazas de detergente empleado, es importante la determinación de cantidad de agua para el lavado y enjuague, los análisis realizados dentro de Control de Calidad certifican cuan buena fue la limpieza del equipo, de acuerdo a los resultados su proceso documentado fue validado y aprobado para el siguiente lote de producción, siendo indispensable para la obtención de la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura para el funcionamiento de la Industria Farmacéutica Ginsberg S.A planta Quito.

La selección de una metodología de análisis incluyo la implementación de Procedimientos Operativos Estándares (POE's) adecuados, que garantizaron un procedimiento de limpieza adecuado en la empresa que sujeta a los parámetros requeridos por la FDA y Farmacopea de Estados Unidos (USP), para trazas de detergente < 10 ppm. La metodología empleada fue la

identificación de Carbono Orgánico Total (TOC), método analítico apropiado para el análisis de muestras obtenidas mediante hisopado superficial en equipos, inmediatamente luego de su limpieza y desinfección, los estudios de observación realizados previamente son necesarios para establecer los puntos críticos de muestreo tomando en cuenta su tamaño, funcionalidad, relación directa con el medicamento elaborado y las superficies de difícil acceso, que fueron analizadas en el TOC-L ZHIMADZU.

La validación tiene un papel primordial en la certificación de manejo óptimo del equipo, que demuestra la seguridad y calidad de los fármacos elaborados, una vez evaluado su proceso de limpieza con la ayuda del POE vigente y cronograma de limpieza del 2018 de la empresa, conocido como “POE de Limpieza y Sanitización de máquinas y Cabinas de Producción” código PR-15-009-03, se da paso a la producción de sueros de forma segura y eficaz.

Los parámetros de aceptación especificados dentro de la empresa, son importantes en la actividad y desarrollo de procesos en la Industria Farmacéutica, que se ejecutaron para fortalecer las Buenas Prácticas de Manufactura, regulando y controlando el funcionamiento adecuado, son consideradas como justificativo a todo aquello que ocurre dentro de las instalaciones, estos reajustes están direccionados a la fabricación y entrega de medicamentos a los establecimientos de salud pública y privada del Ecuador.

En el caso de la Industria Farmacéutica, la validación de sus equipos es de vital importancia, ya que, de este proceso depende la calidad de sus productos elaborados, además influye en el estado de salud e incluso la vida de un ser humano, que se somete a un tratamiento farmacoterapéutico dependiendo de su gravedad, tipo de enfermedad o causas indeterminadas de alteración en su bienestar físico y mental. Razón por la cual, a nivel global se exige la realización de la validación de los procesos de limpieza de equipos, de carácter obligatorio que avalen su calidad y seguridad, para disminuir al máximo cualquier riesgo de alteración o daño al estado de salud del paciente.

La validación del proceso de limpieza del reactor ACINDEC, se enfocó en garantizar la calidad del equipo empleado en la preparación de sueros, lo que requiere una revisión minuciosa y control en su procesos continuos, esta actividad es ejecutada por el personal a cargo que labora dentro de sus instalaciones con la responsabilidad de cuidar y revisar de forma visual el estado del equipo y cabina, mientras que el analista debe realizar los estudios respectivos de identificación de trazas de detergentes, crecimiento microbiano o contaminación externa posterior a la limpieza que pueda adherirse al proceso de producción del nuevo lote o fármaco

dentro de la planificación de la empresa y que este afecte significativamente la producción y peor aún sea causante de alteraciones en la salud.

La definición de validación se establece de acuerdo a su propia ejecución y forma de empleo dentro de las Industrias Farmacéuticas como "reportar evidencia documentada verdadera que aporte información acerca de un proceso puntual realizado dentro de una instalación o empresa, que producirá un resultado que cumpla con sus especificaciones predeterminadas, además, de sus características de calidad manteniendo la inocuidad del mismo", de forma que se ha demostrado a nivel internacional que este proceso proporciona un elemento clave en la información adquirida, para garantizar que los objetivos tanto de Aseguramiento de la Calidad y de Control de Calidad sean alcanzados según los establecidos en la empresa (plan maestro de validaciones pág.,1.).

En la industria farmacéutica Ginsberg S.A. planta Quito, al adquirir el reactor ACINDEC de capacidad de 15000 litros, obligatoriamente debe realizar la validación del equipo en funcionamiento, destinado a la producción de sueros en el área estéril de la planta nueva, la misma que se encuentra en un 80% de construcción, la finalidad de todos los procesos que se ejecutan es la obtención de la certificación para la nueva planta que garantice la calidad en sus procesos en la entrega de productos seguros y libres de contaminantes, así cada uno de los procesos se realizan conjuntamente con todas las áreas de la empresa, que complementan la documentación necesaria.

Por lo antes mencionado, se realizó la validación del proceso de limpieza del Reactor ACINDEC capacidad de 15000 L y cabina estéril, cuya adquisición fue destinada para la preparación de sueros, por lo que es necesario evitar el 99% la trazas de detergente en el reactor después de su limpieza habitual, considerando el tamaño del equipo, el sistema automático establecido y su funcionamiento, para alcanzar este propósito es necesario evaluar la calidad agua usada en su limpieza, la documentación previa a la realización de esta actividad que debe basarse en los requerimientos planteados, por ello la selección de los puntos de muestreo son indispensables ya que al ser analizados garanticen la veracidad de los datos obtenidos, siendo confiables y reproducibles y permitieron tener una conclusión sólida y comprobada.

OBJETIVOS

Objetivo general

Validar la limpieza del reactor ACINDEC capacidad 15 000 litros y cabina estéril, en GINSBERG S.A. Quito mediante el método TOC.

Objetivos específicos

- Elaborar y aplicar el protocolo de limpieza para el reactor ACINDEC de capacidad 15000 L y cabina estéril, según el Procedimiento Operativo Estándar de LIMPIEZA Y SANITIZACIÓN de máquinas y cabinas de producción PR-15-009-02, con base al cronograma de limpieza de la empresa.
- Identificar y seleccionar los puntos críticos de muestreo en el Reactor ACINDEC y Cabina Estéril, a los cuales se aplicará el método de hisopado superficial estipulado para limpieza de equipos y cabinas.
- Realizar la curva de calibración para las lecturas de TOC del equipo L-SHIMADZU.
- Determinar el carbono orgánico total presente en las muestras recolectadas posterior a la limpieza del Reactor ACINDEC y cabina estéril en el equipo TOC L-SHIMADZU.
- Interpretar los resultados microbiológicos emitidos por el departamento de Control de Calidad de las muestras de los puntos críticos del reactor ACINDEC y la cabina estéril luego de su limpieza y desinfección, de acuerdo al plan maestro de Control Microbiológico de la empresa.
- Elaborar el informe de limpieza del reactor ACINDEC y cabina estéril, y entregar al departamento de Validaciones.

CAPITULO I

1. MARCO TEORICO

1.1. Medicamento

1.1.1. *Definición*

Un medicamento se considera como un conjunto de mezclas de sustancias químicas de forma particular diseñada y creada con el propósito de controlar, contrarrestar y prevenir una enfermedad que altera la vida fisiológica y social de un individuo, por lo tanto, es necesario el trabajo minucioso e investigativo en los procesos de elaboración de un fármaco que mantenga ética y respeto por la vida, por parte del profesional a cargo, así también la capacidad de formulación y manipulación del producto que conlleven a mantener un compromiso firme y seguro con la sociedad y la salud (Ginsberg S.A.; pág.: 6).

1.1.2. *Causas del proceso y uso de medicamentos en el mundo.*

La Industria Farmacéutica presenta un alto desarrollo en producción de fármacos a nivel nacional e internacional, realizando estudios científicos permanentes para poder innovar sus medicamentos y aportar al mercado nuevas formulaciones que contengan competitividad farmacológica favorable al cliente y su tratamiento, al crear y elaborar productos de calidad y efectividad deseada, al someterse a estudios preclínicos y clínicos que confirman su aplicabilidad y funcionamiento disminuyendo al máximo sus efectos adversos.

La entrega de medicamentos formulados que cumplan con las especificaciones de calidad requeridas por la FDA son sinónimos de una buena ejecución de las actividades avaladas mediante la certificación de los equipos implementados en producción, Control de Calidad y Validaciones, la FDA (Administración de medicamentos y Alimentos), exige el cumplimiento como equipos, métodos analíticos aplicados, procesos de fabricación y limpieza, sean validados, de forma preventiva con sus respectivos enfoques y estudios con la finalidad de evitar o reducir la contaminación cruzada o la alteración de los principios activos de los medicamentos ya sea con cualquier factor externo o interno de la empresa utilizados durante el proceso de manufactura.

Uno de los indicativos de manifestación de la FDA, fue el obtener información sobre la contaminación cruzada en la producción de fármacos en diferentes empresas, al emplear un método inapropiado en la validación de limpieza del equipo y su producción de colestiramina resina USP del mercado, al ser causante de alteraciones y reacciones adversas en la salud, concretamente fue un fármaco usado en la hipercolesterolemia que pretendía disminuir los índices de colesterol, pero su efecto adverso al reaccionar con otros medicamentos administrados o la ingesta de alimentos ocasionó un efecto no deseado al aumentar los índices de colesterol, este suceso se manifestó en el año 1988 (Villa F.; 2014; pág. 10, 11).

La necesidad de realizar la validación del proceso de limpieza del reactor es para garantizar el procedimiento, en cuanto a cantidad de detergente y agua a usarse con la finalidad de mejorar la limpieza de los equipos al minimiza la probabilidad de trazas de detergente Extran 1% empleado según el cronograma de limpieza de la empresa, para esto, el analista de validación debe elaborar el protocolo respectivo destinado a la aplicación en el Reactor ACINDEC y cabina estéril, como guía para la ejecución del método de elección adecuada de limpieza, que detallará la selección de los puntos de muestreo requeridos bajo el cumplimiento de los criterios de aceptación (Villa F.; 2014; pág.: 12-15)..

Este documento emitido se rige en la normativa de riesgos de contaminación descritos en la FDA, de ahí su enfoque como punto primordial la limpieza de los equipos y su control permanente, por lo que según los sucesos ocurridos en julio de 1993, se introdujo en los documentos la guía de inspección de la FDA una revisión sobre la validación de limpieza que prácticamente establece que, la limpieza debe generarse obligatoriamente con la finalidad de mejorar la calidad de los fármacos elaborados, lo cual se vio dirigido mediante campañas de los procedimientos generales de limpieza para su posterior validación, donde se debe especificar el procedimiento a emplearse y puntos críticos de muestreo en el equipo y cabina, especialmente los de difícil acceso, los que tienen contacto directo con el producto, el tamaño del mismo y el método analítico adecuado para constatar los residuos de detergente así también se debe tener en cuenta el control microbiológico a la par y la línea de investigación que se desea manejar (Villa F.; 2014; pág.: 12-15).

Al ejecutar la validación en las instalaciones de la Industria Ginsberg S.A. planta Quito, ayuda a evidenciar y seleccionar el método adecuado de análisis de limpieza para el uso del Reactor ACINDEC capacidad 15 000 L. Los parámetros establecidos de reporte se acoplan a los formatos de la empresa archivados en el departamento de validaciones, guardados como informes de limpieza de equipos 2018, que son respaldos confiables que garantiza la realización de este proceso, análisis y resultados obtenidos. En los últimos años las autoridades sanitarias de

los diferentes países del mundo se basan en la Guía de inspección y procesos de validación de limpieza establecida por la FDA, con sus respectivos reglamentos y normativas enfocadas a la implementación del departamento de Aseguramiento de la Calidad en la Industria Farmacéutica con sus actividades concernientes a garantizar la calidad, con el propósito de lograr que los productos logren altos estándares de calidad, los procesos de inspección realizada por el ARCSA son aleatorios según los reglamentos de la institución en cargada.

Ginsberg S.A. es un laboratorio farmacéutico con funcionamiento en el mercado de más de 12 años, al servicio de la sociedad que trabaja constantemente por mantener y alcanzar estándares de calidad continua, con innovación y tecnología Alemana, que identifique a su empresa como un ente confiable y apto en la producción de medicamentos bajo controles permanentes, alcanzando su certificación y cumplimiento en Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) y que lucha por demostrar a la sociedad la seriedad y compromiso con su salud, al realizar la validación de los diferentes métodos analíticos y de limpieza de fármacos o equipos que contribuya a la definición de misión y visión planteada por la empresa, comprometidos a entregar a sus clientes productos farmacéuticos de excelente calidad certificada con resultados terapéuticos eficaces.

1.2.1 Industria Farmacéutica

La Industria Farmacéutica es una fuente de ingreso económico a nivel mundial destinada a proporciona medicamentos en gran cantidad en sus diferentes formas farmacéuticas que cubran las necesidades de la sociedad, su fin principal es la producción, distribución y comercialización de fármacos destinados para el tratamiento de un sinnúmero de enfermedades que aqueja a la población al mantenerse en constante investigación científica (Suing M;2008; pp. 3-5).

Los laboratorios farmacéuticos son responsables de elaborar productos de diferente presentación y siguen un proceso organizado con la finalidad de cubrir los requerimientos en la salud desde una producción primaria (granel) y productos terminados tales como comprimidos, cápsulas, sobres para administración oral, nasal, intradérmico, vaginal, ocular, etc., cada proceso se distribuye dentro de las áreas de producción de empresa de forma separada de acuerdo al grado de esterilidad y seguridad necesaria, la mayoría cuenta con áreas de Farma y Oncológicos (Suing M;2008; pág.:5).

A nivel nacional e internacional las plantas farmacéuticas se rigen a varias leyes y reglamentos con respecto a la producción, comercialización y distribución de medicamentos, con criterios de aceptación determinada, lo que les permitirá mantenerse en un estatus de control sanitario

adecuado donde su objetivo se encaminará siempre a; producir medicamentos con altos estándares de calidad (Suing M.2008; pág.:8).

Al elaborar medicamentos predestinados para consumo humano, se debe tener en cuenta los diferentes tipos de enfermedades de acuerdo a la zona dirigida y al país que va destinada, la cual necesita de un estudio previo de la población y sus necesidades que permitirá mejorar su estilo de vida al proveer de medicación suficiente, y al mantener un control organizado en la fabricación de productos, además esto ayudaría a mejorar los procesos de producción en la empresa (Suing M.2008;pág.:8).

Las empresas mantienen una lucha diaria por obtener el control absoluto de la calidad basándose en estudios y cumplimiento de normativas fomentadas, donde surge entonces el concepto de la validación como un anexo primordial dentro de sus instalaciones, dado resultados que adiciona información complementaria para mantener su certificación de funcionamiento al cumplir sus Buenas Prácticas de Manufactura. Actualmente, todos los profesionales farmacéuticos del país y del mundo, están de acuerdo con el axioma de que “la calidad de un producto se construye paso a paso durante su elaboración, asegurando que la calidad es una mejora continua” por ello el personal a cargo se sujeta a modificaciones y ajustes constantes impartidas en charlas y congresos que ayudan a entender la importancia de la innovación (Hidalgo A.2010; pág.:3-4).

La formulación de los fármacos además de basarse en la nueva tecnología, también debe sujetarse al cumplimiento de requisitos y normas tanto nacionales como internacionales de manera periódica que ayudan a certificar la calidad de los productos y brindan seguridad, confianza al consumidor al momento de adquirir el medicamento en sus manos (Suing M.2008; pág.:11).

Un medicamento de calidad se obtiene respetando los parámetros establecidos durante todo su proceso de producción, empezando por la investigación y desarrollo del producto, análisis del semielaborado y terminado, para poder determinar la calidad de un fármaco o sustancia química requiere un estudio y seguimiento minucioso y organizado de todos los factores internos y externos que pueden influir directa o indirectamente sobre la calidad del producto, además cabe recalcar que estos parámetros se deben realizar continuamente como una manera preventiva o correctiva en el posible caso que ocurra una desviación sobre la calidad; los profesionales realizan la selección de materias primas y materiales de envase, diseño que son previamente

analizadas antes, durante y después de ser empleadas en el área de producción (Suing M.2008;pág.:11-13) e (Hidalgo, 2010;pág.:7).

El estado de confianza al aplicar un método o instructivo de trabajo en los procesos se basa directamente a los estudios previamente realizados en la validación del mismo, que debe llevar a dar datos reproducibles y verdaderos que aseguren todo el trayecto de la investigación para la obtención de los resultados esperados. Es necesario recordar que para la obtención de productos farmacéuticos seguros y eficaces, se debe cumplir estándares requeridos por la FDA claramente detallados, al cumplir con las especificaciones que se usan y que fueron sustentadas en métodos validados por cada empresa que nos permiten comparar resultados en diferentes lotes de fabricación con estudios farmacológicos y toxicológicos, además se puede aplicar en ensayos preclínicos y clínicos de ser necesario (Suing M.2008; pág.:14).

La industria farmacéutica ecuatoriana mantiene un desarrollo creciente en los últimos años aportando al desarrollo del sector empresarial, colocándose en la tabla dentro del país como la fuente más importante de ingresos económicos y generador de empleos para la población, que permite que el acceso a medicamentos y servicios de salud englobe a la mayoría de la población que constantemente presenta una alteración o dolencia ocasionada por una enfermedad. Este crecimiento de productividad farmacéutica surgió a partir de la nacionalización productiva de medicamentos a partir del año 2009 (<http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/b019.htm>, pág.: 2).

1.2.2 Descripción de la organización

GINSBERG ECUADOR S.A. es una organización privada, de elaboración y comercialización de Productos Farmacéuticos cuyo representante legal es el Dr. Marco Serrano Mejía, Gerente General y Propietario de la organización, la matriz de la empresa está ubicada en la ciudad de Quito (Calle Antonio Castillo y Juan Barrezueta N76 – 119, Sector Carcelén Industrial, Tfnos: +59324002800 ó +59322802450). Cuenta con tres sucursales a nivel nacional, Guayaquil (Km 9 1/2 via a Daule, Tfno: +59345005400), Cuenca (Calle Isabela 4-76 y Av. 12 de abril Oficina 3B, Tfno: +59374203053) y Manta (Av. Ciudadela Universitaria Mz AD Lote 14, Tfno: +593 2677501) (folleto Ginsberg S.A.pág.:1-2).

En esta empresa laboran aproximadamente 150 empleados distribuidos en las diferentes áreas, GINSBERG ECUADOR S.A., es una empresa ecuatoriana con más de 10 años en el mercado nacional, durante los cuales ha elaborado productos farmacéuticos para consumo humano en las diferentes formas farmacéuticas. Cuenta con la infraestructura adecuada y un grupo de profesionales y técnicos capacitados, lo que le permite ofrecer productos de calidad.

La industria farmacéutica cuenta con un capital 100% nacional, a lo largo de estos años ha realizado la más grande inversión de todo el sector farmacéutico, para lo cual ha instalado una extraordinaria Planta de Manufactura de Medicamentos de uso humano en Quito y ha adquirido otra en la ciudad de Guayaquil. Presta servicios de manufactura y acondicionamiento de productos farmacéuticos para consumo humano en las diferentes formas farmacéuticas, los cuales cumplen las normativas técnicas y de salubridad, garantizando un producto de calidad. Para satisfacer a los clientes y alcanzar su lealtad, cuenta con personal capacitado y motivado que busca el mejoramiento continuo a través del compromiso de la Gerencia General y el cumplimiento del sistema de gestión de calidad implementado bajo la norma ISO 9001:2008. La empresa cuenta con una misión y visión propia (Ginsberg S.A. pág.: 6,7, 8).

1.2.3. Misión

Elaborar productos farmacéuticos orientados a satisfacer necesidades específicas del mercado, manteniendo estándares de calidad a nivel nacional e internacional (Ginsberg S.A. pág.: 1).

1.2.4 Visión

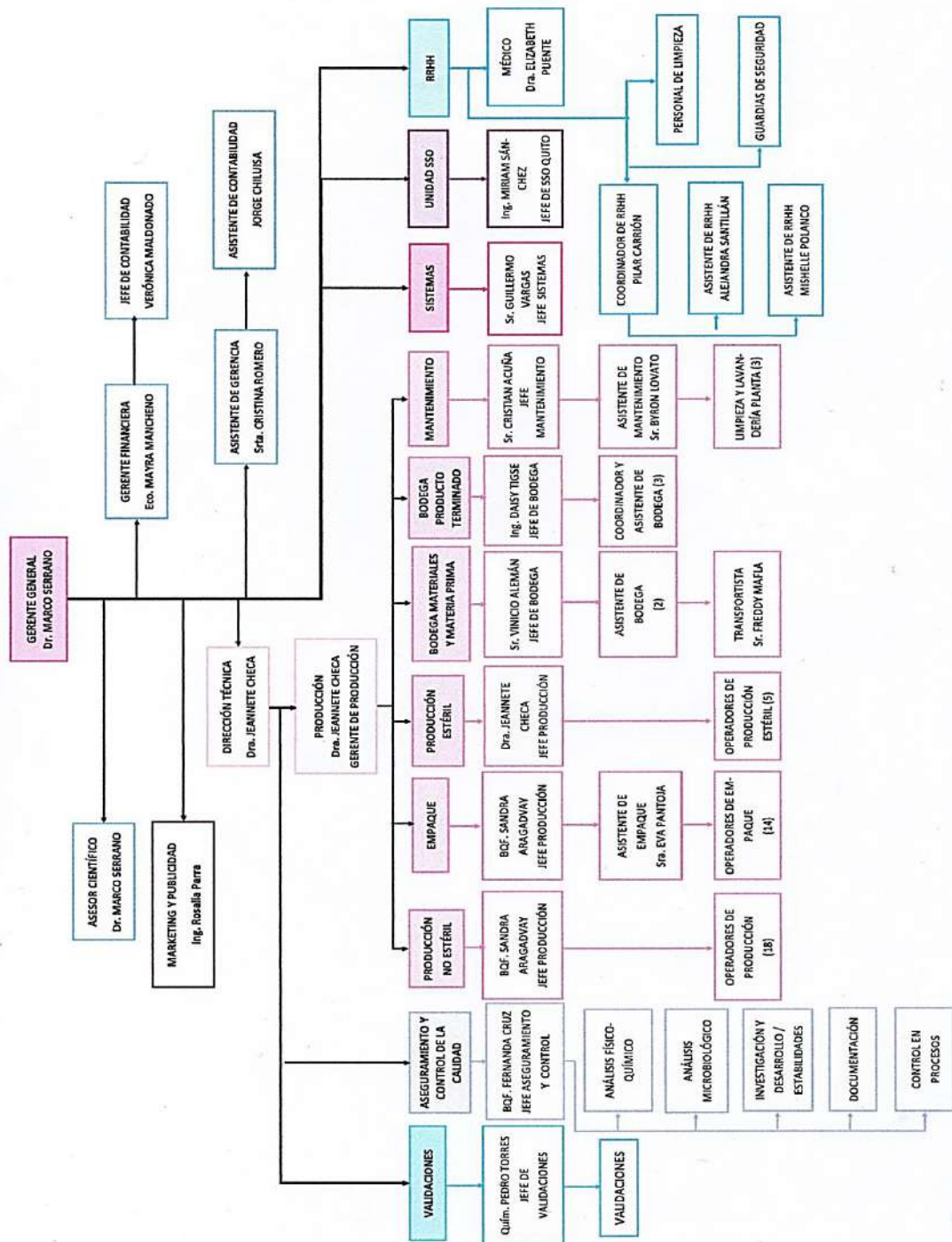
Llegar a ser líder en la fabricación de medicamentos por medio de la innovación e implementación de nuevas y modernas tecnologías que marcan la diferencia internacional (Ginsberg S.A pág.: 1).

El laboratorio Farmacéutico de GINSBERG ECUADOR S.A. - Guayaquil, está certificado para elaborar Medicamentos de uso humano en las siguientes formas farmacéuticas:

- Medicamentos en general no estériles: Sólidos: cápsulas, tabletas (comprimidos), tabletas recubiertas, tabletas efervescentes, polvos para suspensiones; semisólidos: cremas, óvulos; supositorios y geles; líquidos: soluciones orales (jarabes) y suspensiones (Ginsberg S.A. pág. 3-4).
- Medicamentos Oncológicos: inyectables de pequeño volumen (ampollas); polvos estériles: polvos para reconstituir; sólidos no estériles; cápsulas, tabletas (comprimidos). Incluye ampliación para polvos tópicos y soluciones tópicas (Ginsberg S.A. pág.: 4,5,6).
- Polvos para solución, suspensiones inyectables, ungüentos y geles oftálmicos (Ginsberg S.A. pág.: 6).

Dentro del área administrativa y los diferentes departamentos sé que cuenta GINSBERG-Quito.

1.2.5. Organigrama administrativo



Elaborado por: Ing. Marco Morocho
Fuente: GINSBER-Guayaquil (2014)

a) Política de calidad “GINSBERG ECUADOR S.A.

Presta servicios de manufactura y acondicionamiento de productos farmacéuticos para consumo humano en las diferentes formas farmacéuticas, los cuales cumplen las normativas técnicas y de salubridad, garantizando un producto de calidad, para satisfacer a los clientes y alcanzar su lealtad, con personal capacitado y motivado que busca el mejoramiento continuo a través del compromiso de la Gerencia General, el cumplimiento de las normas de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) y del sistema de gestión de calidad implementando bajo la norma ISO 9001:2000” (Ginsberg S.A. pág.: 15,17).

1.3. Limpieza y desinfección en la industria farmacéutica

Las operaciones de limpieza están destinadas a eliminar todo rastro de principio activo, excipientes o sustancias químicas usadas en la preparación y elaboración del producto farmacéutico asegurando que el equipo esté libre de los mismos, esto disminuye el riesgo de contaminación interna o externa, mientras que la desinfección se define como la aplicación de un producto químico que minimiza el crecimiento microbiano logrando la inocuidad (Llerena M.2006 pág.: 1.2); (Gutiérrez C. pág.:2).

Trascurrido el tiempo la implementación de la limpieza industrial es mayor, ya que mejora la calidad de sus productos y la imagen de la empresa al presentarse segura de sus actividades basadas en normativas nacionales e internacionales. No solo por la necesidad de otorgar al cliente calidad en sus productos y servicios, sino también en la toma de conciencia en cuanto al cuidado del medio ambiente y proporciona seguridad a sus empleados, encaminados a mejorar la calidad de vida de la población y elevar las condiciones económicas del país (Llerena M.2006 pág.: 3) (Quezada C.2009, pág.: 4).

Una buena limpieza se logra al investigar al agente utilizado como características de remoción mecánica, disolución, concentración, etc., las condiciones necesarias para preparar el detergente y el tiempo de contacto adecuado para que se realice su efecto, teniendo en cuenta el tipo de agua a emplearse y su grado de pureza (Jiménez A.2010, pág.: 3).

1.3.1. Tipos de limpieza

1.3.1.1. Lavado manual

Este tipo de limpieza es realizado por el operario encargado de la máquina o equipo su característica principal es el uso de fuerza física, además materiales de limpieza doméstica como: cepillos, esponjas, detergente, desinfectante, etc., siguen un Protocolo Estándar de Limpieza determinado por la empresa, donde se detalla paso a paso el proceso a seguir, para garantizar que el equipo quede libre de sustancia extrañas. Se implementan capacitaciones previas al personal a cargo, para evitar contaminación cruzada entre el personal o aun peor con el equipo, una de las desventajas de este proceso es el tiempo de ejecución, lo que implica pérdidas en la producción y demoras en la entrega del producto (Aso. Española, pág.: 2.3).

1.3.1.2. CIP (Clean – in – place)

El programa por Clean In Place (limpieza in situ) es automático y preciso, determinando un correcto lavado y enjuague del equipo que elimina las soluciones de detergente empleada para la limpieza de equipos y tuberías del área de producción, este sistema actualmente demuestra una mejora en el aumento de la calidad en los medicamentos producidos, así también controla el grado de sanitización de los equipos que intervienen en manufactura (Aso. Española; pág.:4) (Jiménez A. 2010; pág.:3).

1.4. Detergente de uso farmacéutico

La limpieza en los laboratorios farmacéuticos es necesaria y de vital importancia, a nivel nacional e internacional los más empleados son Save, Extran, etc., de elección debido a su composición (Instructivo preparación de detergente Ginsberg S.A.; pág. 3,4).

1.4.1 Extran

Es un detergente perteneciente a laboratorios MERCK S.A., que presenta ventajas de uso como:

- Previene la contaminación.
- No presenta riesgo a la salud pues no contiene cloro en su formulación.
- Cumple los requerimientos de bioseguridad y cuidados al medio ambiente, no forma fosfatos (Instructivo preparación de detergente Ginsberg S.A.; pág. 4).

Es soluble en agua común, aunque puede formar precipitados, este efecto se soluciona al agregar una concentración extra de detergente por lo que se recomienda realizar disoluciones en agua desmineralizada.

Es recomendable sumergir el material y lavar hasta generar una sustancia espumosa, el uso prolongado del mismo puede generar la pérdida de su poder de limpieza, por lo que es necesario combinar mensualmente los detergentes para evitar la resistencia (Instructivo preparación de detergente Ginsberg S.A.; pag 3,4).

1.4.2 Concentraciones de EXTRAN 02

Es ideal para la limpieza de equipos de aluminio, vidrio, pipetas, etc., al ser un líquido neutro de característica aniónica, no aniónica y contiene fosfatos y está libre de cloro. Su preparación dependerá del grado de contaminación así tenemos:

Contaminación normal se debe preparar a una concentración del 2%.

Contaminación alta preparar al 5 %.

El pH de la solución al 5% es de 7.5 (Instructivo preparación de detergente Ginsberg S.A.; pág. 5).

1.5. Validación

1.5.1. Definición

“Validar es el establecimiento de la evidencia documental de un procedimiento analítico con un alto grado de seguridad, para la obtención de resultados precisos y exactos dentro de las especificaciones establecidas y los atributos de calidad”. La definición de validación apareció por primera vez en 1978 años más tarde se describe en la FDA, como un acto documentado de equipos, material, procedimientos, etc. (Castellanos V.2012, pág.: 38,39); (Ginsberg S.A.pág.: 12,13).

Los resultados obtenidos del muestreo para TOC se analiza en el laboratorio de Control de Calidad, luego de una limpieza de equipos y cabinas donde se elimina detergente usado y otras sustancias químicas que al paso del tiempo podrían ser causante de endotoxinas, se determina la concentración cuantitativamente de las diluciones de detergente para realizar inspección general del estado de limpieza de superficies del equipo y permiten justificar la validación como cumple o no cumple del proceso ejecutado (Pharmaceutical technology, julio 2018, pág.: 2,3).

1.5.2. Tipos de validaciones según la OMS y FDA

Retrospectiva: aquella donde se obtienen una cantidad de datos experimentales considerables que se seleccionan y analizan para su evaluación donde los resultados obtenidos son aceptados o rechazados, Ej.: validación de un método (Gutiérrez C. pag.:2).

Prospectiva: crea evidencia documentada en caso de ser un método nuevo, que sigue en proceso dirigido a cumplir un objetivo mediante el análisis de datos experimentales como la validación de un método (Gutiérrez C. pag.:2).

Concurrente: procedimiento que busca conseguir los resultados esperados durante una producción normal (Gutiérrez C. pag.:2).

1.5.3 Normativa regulatoria de limpieza de Validaciones

En 1998 la FDA se enfoca en los aspectos en forma general y las diversas clasificaciones de limpieza para asegurar la calidad en la productividad empleada por la Farmacéutica, el proceso de asepsia y desinfección de equipos o superficies. Los aspectos principales a tomarse en cuenta tras la evaluación de una validación es el diseño y el seguimiento (Rivera.,et al, 2017; pág.:1,2).

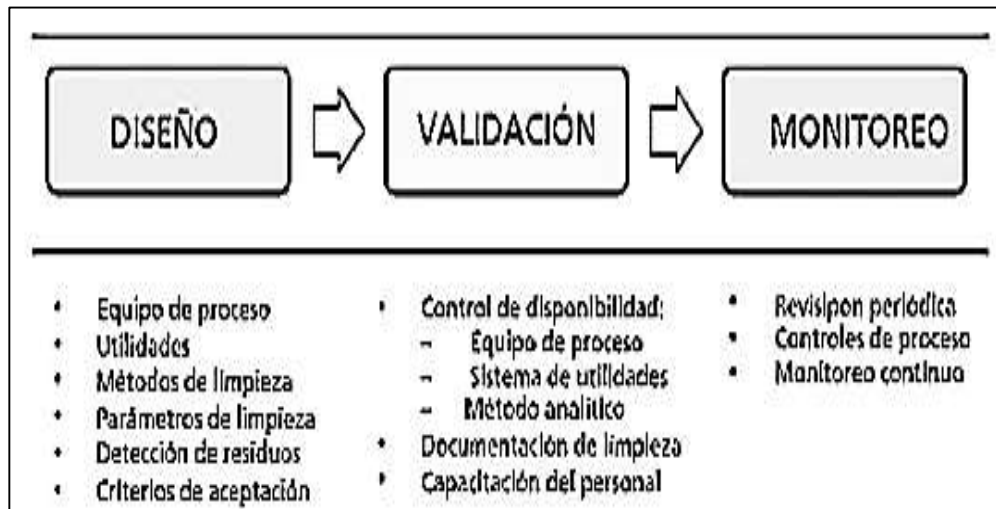
En el 2011 la FDA introdujo el denominado “modelo de ciclo de vida del producto” o “estándar de oro” que describe tres etapas del proceso de validación que son:

- Diseño del proceso
- Calificación del proceso
- Verificación continua del proceso

Estos parámetros se emplean para todos los procesos farmacéuticos, incluida el proceso de validación de limpieza, asegurándose que sea un mecanismo óptimo en diseño y supervisión más robusto (Rivera.,et al, 2017; pág.:1,2).

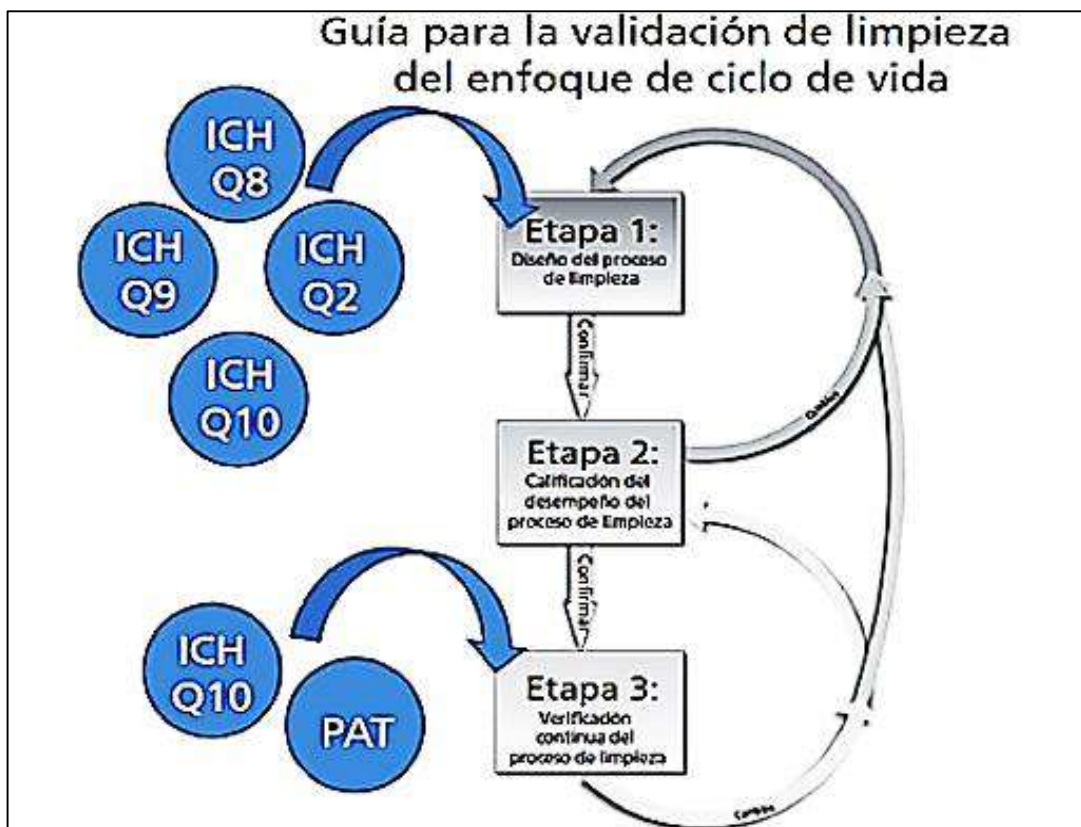
Las organizaciones involucradas son la FDA y la ICH (Conferencia internacional de Armonización), que fortalecen la validación de limpieza al emitir otras normas como la calidad por diseño (QbD), gestión de riesgos y tecnología analítica, el modelo de ciclo de vida se enfoca en el proceso y diseño así también como su monitoreo continuo (Rivera.,et al, 2017; pág.:1,2).

Figura 1-1. Actividades del Ciclo de validación de limpieza.



Fuente: (Rivera, et al, 2017, pág.:1)

Figura 1-2. Normativa ICH en la validación de limpieza.



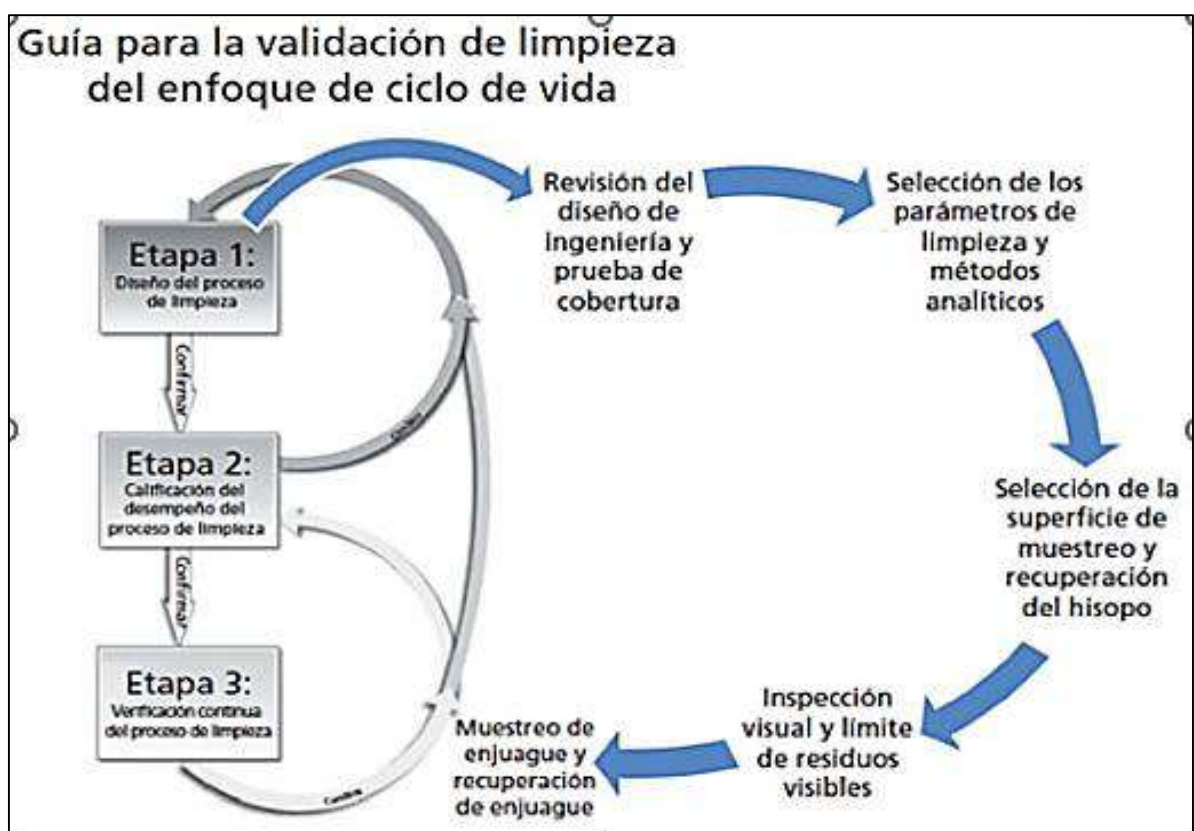
Fuente: (Rivera, et al, 2017; pág.:2-3)

En toda Industria Farmacéutica dentro de la BPM se considera a la limpieza como un factor crítico en su proceso productivo, por lo que la aplicación de este modelo previene y reduce el

riesgo de contaminación al producto, a tomar correctivos con la finalidad de cuidar la integridad del paciente, se debe tener en cuenta que el proceso a validarse sea factible y consistente mediante una inspección visual del área (Ginsberg S.A.; pág.: 15).

Las limpiezas automatizadas pueden ser fuera de sitio (COP), siglas en inglés y limpieza en el sitio (CIP), estas deben tener una revisión adecuada de su capacidad de funcionamiento antes de su operación (Rivera,.et al, 2017; pág.:3).

Figura 1-3. Guía de validaciones de limpieza muestreo y limpieza de superficies.



Fuente: (Rivera,.et al, 2017)

En las empresas farmacéuticas se encuentran métodos, normas y procedimientos obligatorios para la elaboración de sus productos. La FDA exige tener información documentada de cada uno de los métodos de limpieza empleados, entre ellos mencionaremos las más importantes exigidas por el ARCSA durante una inspección espontánea o auditorias, estas son:

- Plan maestro de Validaciones.
- Protocolos de validación.

- Informes de validación aprobados por el departamento de aseguramiento de la calidad y Dirección Técnica.
- POE's de validaciones.

1.6. Plan maestro de validaciones

Se define como un conjunto de procedimientos minuciosamente diseñado para validar un método, que contiene procesos que permiten mantener la reproducibilidad y confiabilidad de los datos obtenidos, durante la repetibilidad del proceso a validar de equipos o cabinas (plan maestro, Ginsberg, pp 2-17)

1.6.1 Validación de un método analítico

Las buenas prácticas de fabricación vigentes en los Estados Unidos, la Pharmacopea Convention y el Consejo Internacional de armonización de los requisitos técnicos para el registro de medicamentos de uso humano (ICH), se enfocan en validar y tener evidencia de aplicación de métodos analíticos, todas dirigidas a mantener la calidad de un proceso organizado con veracidad en sus datos obtenidos, que sugieren implementar en las empresas farmacéuticas para elevar su rendimiento en productividad, disminuyendo los posibles agentes contaminantes, que surgen al transcurrir el tiempo, por acumulación de residuos y mala ejecución de un POE de limpieza (<http://es.hugohosting.com/validacion-de-la-limpieza-en-la-industria-farmaceutica.htm>, pág.: 1).

1.6.2 Parámetros de la validación

a) Especificidad (selectividad)

Habilidad de evaluar correctamente el o los principios activos (API) de análisis, tomando en cuenta los parámetros especificados dentro del método, evitando reacciones que interfieran en el estudio como degradación, confusión con excipientes, fases móviles, impurezas, etc., que puede alterar significativamente las lecturas en el HPLC de la muestra (Castellanos V.2012, pág.: 9); (Hidalgo A.2010, pág.: 7) (Plan maestro de validaciones; pág.:2-3).

b) Límite de cuantificación

Cantidad de analito disuelta en la muestra que se puede cuantificar descrito dentro del método de análisis. Durante el estudio se terminan diferentes concentraciones en las muestras. Esto se

emplea para la identificación de los límites mínimos de API en la muestra, al que el equipo se encuentra sensible o diseñado (Castellanos V.2012, pág.: 46); (Hidalgo A.2010, pág.: 7) (Plan maestro de validaciones; pág.:2-3).

c) El límite de detección

Cantidad mínima de API identificada para el análisis que arroja valores no cuantificables. Este parámetro puede perder su especificidad por múltiples factores como la temperatura, tipo de solvente, excipientes que acompañan al fármaco, dando resultados no valederos (Castellanos V.2012, pág.: 46); (Hidalgo A.2010, pág.: 8) (Plan maestro de validaciones; pág.:2-3).

d) Linealidad y margen de error (rango)

Este parámetro genera resultados directamente proporcionales a la concentración de principio activo presentes en la muestra, los rangos se detallan durante el desarrollo del método previo a la ejecución d análisis (Plan maestro de validaciones; pág.:3-4); (Castellanos V.2012; pág.:46); (Hidalgo A.2010: pág.:8).

Tiene la capacidad de mantenerse inafectado al realizar cambios en la concentración de principio activo en la muestra preparada, donde los resultados cambian significativamente debido a los cambios efectuados. El parámetro de valoración empleado es el coeficiente de correlación (r) del 0,999. Este parámetro mide la robustez de la muestra (Plan maestro de validaciones; pág.:3-4); (Castellanos V.2012; pág.:47); (Hidalgo A.2010; pág.:8).

e) Exactitud (sesgo)

Los resultados se expresan en porcentajes que determinar el grado de error existente en nuestro método de análisis, sin embargo, se necesita de información de otros métodos aplicados en situaciones parecidas, que complementen las posibles causas de error presentadas (Plan maestro de validaciones; pág.:2-3).

f) Recuperación

Porcentaje de API o estándar presente en la muestra, considerado como producto final, una vez finalizado el proceso de análisis la recuperación del analito no será al 100%, pero el grado de recuperación debe ser estable en cualquier tipo de concentración analizada, obteniéndose en más del 20% (Plan maestro de validaciones; pág.:2-3).

g) Estabilidad

Determina el balance del principio activo dentro de un tiempo establecido, que dependerá de las condiciones de almacenamiento, forma farmacéutica, condiciones climáticas etc., los análisis son comparativos que mide la diferenciación de la concentración de API en tiempos diferentes con la finalidad de mantener la estabilidad caso contrario permitirá realizar planes preventivos y correctivos (Plan maestro de validaciones; pág.:2-3).

h) Validación de un método de limpieza

Verifica y determina si la metodología es la adecuada durante la limpieza de equipos y cabinas, con ausencia de crecimiento microbiano y trazas de detergente que puedan interferir en la calidad, además debe ser reproducible en posteriores análisis (Plan maestro de validaciones; pág.:2-3).

Figura 1-4. Selección de detergentes de formulaciones de limpieza.

Componente	Función
Agua	Solvente para sales, materiales polares: acarreador de aditivos
Agente tensoactivo	Humectar, solubilizar, emulsionar, dispersar, lubricar, suavizar, liberar, detergente, inhibidor de corrosión, espuma, estabilizador de espuma, desinfectante.
Agentes quelantes	Secuestra calcio, hierro y otros metales
Solvente	Solubilizante
Bases	Fuente de alcalinidad, hidrolisis
Ácidos	Fuente de acides, hidrolisis
Mejoradores	Facilitar la acción del detergente; multifuncional
Dispersantes	Suspender solidos
Antibióticos	Matar, reducir las poblaciones microbianas
Oxidantes	Oxidar, matar microorganismos

Fuente: (Revista Pharmaceutical Technology 2018, pág.: 2)

La metodología de limpieza usa el enjuague con abundante agua ultra pura como proceso de eliminación de residuos del equipo o superficies, si los componentes y la formulación se enjuagan fácilmente a velocidades similares se usa un método no específico como el TOC, o métodos específicos como el HPLC, así también se debe tenerse información sobre la toxicidad del agente de limpieza, esto ayuda a determinar su preparación a concentraciones adecuadas (Revista Pharmaceutical Technology 2017, pág.: 3).

1.7. Procedimiento de limpieza

La clave de una buena limpieza se debe al procedimiento ejecutado por lo que se recomienda realizar una revisión de información cuidadosa antes de comenzar cualquier validación que permitan dirigirnos a alcanzar el objetivo planteado (POE de limpieza Ginsberg S.A.A; pág.:4,5).

Esto es especialmente cierto si el control de la limpieza se realizó mediante la inspección visual, por lo tanto, el personal debe ser entrenado para identificar cualquier anomalía en caso de presentarse un evento no deseado (POE de limpieza Ginsberg S.A.A; pág.:4,5).

La limpieza de superficies es la técnica que demuestra que el equipo está listo para ser utilizado en su siguiente fabricación de producto, para garantizar este proceso se necesita tiempo para realizar los análisis adecuados, donde se tienen resultados significativo aprobados sin riesgo de daños o contaminación no controlada (Revista Pharmaceutical Technology 2018, pág.: 3).

1.8. Protocolo de validación

Documento que detalla paso a paso todos los parámetros a seguir dentro del manejo de un método según el tipo de validación que se desee evidenciar, que se distribuye para el área de producción como equipos, análisis de un fármaco o limpieza de los equipos, etc.; teniendo en cuenta la planta productiva, espacio y condiciones de funcionamiento, y parámetros a analizar, que arrojen resultados y conclusiones veraces (Ginsberg, S.A. pág.: 1-12).

Consta de los siguientes pasos:

Tabla 1-1. Parámetros de elaboración del protocolo de validación de limpieza del Reactor ACINDEC de 15 000 L.

1. Tema
2. Objetivo
3. Alcance
4. Responsabilidades
5. Equipo, métodos a ser validados
6. Documentación
7. Procedimiento
8. Método
9. Proceso de validación
10. Límites de aceptación
11. Conclusiones
12. Referencias
13. Control de cambios
14. Anexos y registros

Fuente: (Ginsberg S.A., 2018. pág.: 1)

Realizado por: (Mayra Shagñay)

1.9. Hisopado Superficial

El método de hisopado superficial es utilizado para muestrear superficies irregulares del equipo o cabina, se emplea un área determinada donde se pasará el hisopo o llamada plantilla estéril, de dimensiones entre 24 a 30 cm² luego el hisopo se coloca en un vial con medio acuoso o agua ultra pura, para su posterior lectura en el TOC (Ambientes de procedimientos Aséptico, pág. 1311, USP 38).

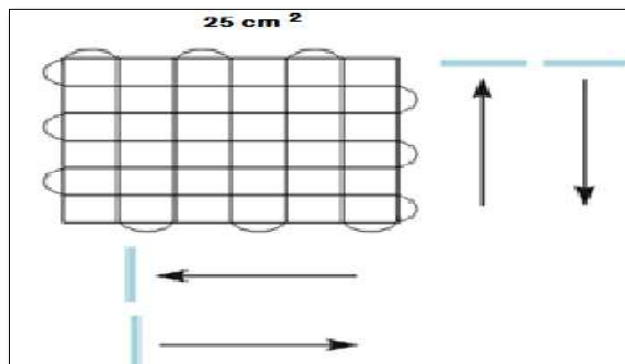
Los sitios de muestreo según las BPM o GMP de la Unión Europea exige que los protocolos de limpieza se detalle los puntos críticos a muestrearse y su ubicación, así como los motivos de su selección conjuntamente con los criterios de aceptación, se debe trabajar con el plan maestro de validaciones y documentación que respalde y describa lo siguiente:

- Ubicación
- Número de muestras
- Método empleado
- Agente
- Área de superficie de muestreo

1.9.1. Pasos de recolección de muestra.

- Quite la tapa del vial precargable específico para TOC
- Introducir el hisopo en la solución aprox. 35 mL (agua ultra pura para determinación de TOC, de conductividad $< 1,3 \mu\text{S}$, $\text{TOC} < 0,100 \text{ ppm C}$).
- Realizar la toma de muestra, siguiendo el esquema de hisopado una sola vez según el área establecida sin repasar.

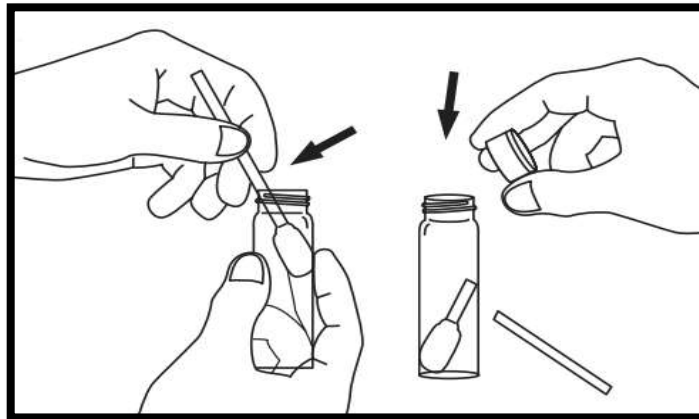
Figura 1-5. Esquema de Hisopado



Fuente: Ginsberg S.A.; Instructivo de limpieza de superficies.

- En el frasco sin topar la cabeza del hisopo introdúzcalo y coloque en forma inclinada en el vial prelavado que contenga unos 35 mL de agua ultra pura y romper la parte superior sobrante del hisopo (Figura 1-6).

Figura 1-6: Recolección de muestra en viales prelavados



Fuente: Ginsberg S.A.; Instructivo de limpieza de superficies.

- e. Vuelva a colocar la tapa.
- f. Rotular cada frasco, especificando el lugar en el cual se tomó la muestra.
- g. Transportar eficientemente las muestras al laboratorio teniendo en cuenta la mínima posibilidad de contaminación.
- h. Analizar las muestras en el equipo de TOC.
- i. Los puntos de muestreo son aquellos que se encuentran en directo contacto con el producto y los de difícil acceso. A continuación, se indican los puntos de muestreo de la máquina.

1.9.2. Límites de aceptación

1.9.2.1. Físico

Se define como “Criterio de limpieza visual”. Que inspecciona de forma general las superficies del equipo y cabina después de realizada la limpieza, para determinar la presencia o ausencia de residuos visibles o macroscópicos fácilmente identificados por el ojo humano, como; detergente, desinfectantes, polvo, pelusas, etc., que generen contaminación (Castellanos V.2012; pág.:49).

1.9.2.2. Químico

La cantidad se cuantifican por cualquier método estadístico como ANOVA, Test de students, Test de Fisher, estos procesos estadísticos son aplicables en procesos analizados por HPLC de preferencia, mientras que en los procesos de validación de limpieza por TOC no es de vital aplicación, se determinan los criterios con los cuales van a ser valorados los resultados obtenidos o a su vez se realiza una comparación con los límites que fueron establecidos dentro de la validación de limpieza, en la empresa Ginsberg S.A. Planta Quito, a continuación se mencionan algunos criterios utilizados y son:

- La concentración de trazas de detergente, después de la limpieza del reactor ACINDEC y cabina estéril según la USP establece un rango entre 0 a 10 ppm permisibles dentro de las especificaciones para la industria farmacéutica.
- Porcentaje de dosis tóxica no proviene de residuos de principios activos como los detergentes y desinfectantes que son utilizados en la limpieza, etc.
- La unidad de concentración se presenta en partes por millón (ppm) y partes por billón (ppb) estas unidades se detallan en la USP para determinar el límite permisible no mayor a 10 ppm para determinar la limpieza de máquinas y cabinas.
- Para fármacos del área oncológicos el límite de detección de residuos se reduce ya que son productos de uso delicado y bajo prescripción médica así lo dispone organismos como la FDA, OMS, etc.; (Ginsberg S.A.2012, pág.: 9).

1.10. Tipos de agua de uso farmacéutico

1.10.1.1. Agua purificada – Purified Water (PW)

El agua purificada (PW) se obtiene al filtrar a través de membranas especializadas, que retiene las partículas macroscópicas o impurezas del agua común, que cumplen especificaciones tanto químicas como microbiológicas establecidas por la USP, impuestas por la FDA. Los controles son constantes para detectar posibles contaminaciones o elevada concentración de microorganismos que pueden formar endotoxinas, causantes pérdidas económicas en la empresa e incluso muerte del paciente al consumir los (fármacos contaminados Andueza F. ESPOCH, UNIVERSIDAD DE LOS ANDES, 2016; pág.:2).

Figura 1-7. Tipos de agua de uso farmacéutico especificado en la FDA como requisito de preparación de medicamentos.

Parámetros	Agua purificada		Agua para inyección		Agua altamente purificada*	
	USP 30	Ph Eur 7a. Ed.	USP	Ph Eur	USP	Ph Eur
Conductividad	≤ 1,3 μS/cm 25°C	≤ 5,1 μS/cm 25°C	≤ 1,3 μS/cm 25°C	≤ 1,3 μS/cm 25°C	---	≤ 1,3 μS/cm 25°C
Carbono orgánico total (TOC)	≤ 0,5 ppm	≤ 0,5 ppm	≤ 0,5 ppm	≤ 0,5 ppm	---	≤ 0,5 ppm
Endotoxinas (LAL)	---	< 0,25 EU/ml**	< 0,25 EU/ml	< 0,25 EU/ml**	---	< 0,25 EU/ml**
Microbiología	< 100 cfu/ml	< 100 cfu/ml	< 10 cfu/100 ml	< 10 cfu/100ml	---	< 10 cfu/100ml
Nitratos	---	≤ 0,2 ppm	---	≤ 0,2 ppm	---	≤ 0,2 ppm
Aluminio	---	≤ 10 ppb*	---	≤ 10 ppb**	---	≤ 10 ppb**
Metales pesados	---	≤ 0,1 ppm	---	≤ 0,1 ppm	---	≤ 0,1 ppm

Fuente: especificaciones farmacopeas USP 35.

Figura 1-8. Criterios de aceptación de la calidad del agua purificada de uso farmacéutico.

ANÁLISIS FÍSICO - QUÍMICO	
Aspecto	Líquido transparente, incolore, inodoro
Conductividad	< 1.3 μS/cm (a 25°C)
pH	5, 0 - 7,0
Sólidos totales	< 10 ppm
Hierro	< 0,056 ppm
Sílice	0 ppm
TOC	< 500 ppb
ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO	
Bacterias totales	Limite acción 100 ufc/ml Límite alerta 50 ufc/ml
Hongos totales	Limite acción 100 ufc/ml Límite alerta 50 ufc/ml

Fuente: Validación del método de limpieza (Castellanos V.2012, pág.: 45)

Ginsberg S.A. planta Quito, mediante el método TOC-L

Figura 1-9. Especificaciones de criterios de aceptación de la calidad del agua de uso farmacéutico.

ANÁLISIS FÍSICO - QUÍMICO	
Aspecto	Líquido transparente, inoloro, inodoro
Conductividad	< 1.3 $\mu\text{S/cm}$ (a 25°C)
pH	5, 0 - 7,0
Sólidos totales	< 10 ppm
Hierro	< 0,056 ppm
Sílice	0 ppm
TOC	< 500 ppb
Endotoxinas	<0.25
ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO	
Bacterias totales	Limite acción <10 ufc/ml
	Limite alerta 5 ufc/ml
Hongos totales	Limite acción <10 ufc/ml
	Limite alerta 5 ufc/ml

Fuente: (Viviana Castellano, 2012, pág.: 46)

1.11. TOC (Carbono Orgánico Total)

Se define como Carbono Orgánico Total (COT o TOC) su análisis determina la totalidad de carbono presente que se encuentra que forma parte de un compuesto orgánico, se puede analizar TOC como parámetro de calidad en el agua o el grado de limpieza de los equipos por lo que es importante los controles de TOC antes de la producción de un nuevo lote (Ginsberg S.A plan de Validaciones, pág.: 7,8).

La industria farmacéutica por su amplio uso de agua en todos sus procesos es propensa a la contaminación por materia orgánica interna o externa, ya que mantiene un reservorio que contiene agua común, el mismo que pasa por un sistema de filtración minucioso con la finalidad de obtener agua Ultra pura de uso farmacéutico, además es un indicador del nivel de endotoxinas, crecimiento bacteriano y la formación de biofilm en el interior del sistema de circulación de agua. (Castellanos V.2012. pág.: 48) Ginsberg S.A).

Valerse del método TOC como prueba de validación de un método limpieza o calidad de agua, identifica contaminantes origen orgánico, como detergentes, desinfectantes o principios activos.

1.11.1. TOC

Es un método de análisis popular en las pruebas de calidad del agua. Las farmacopeas de Estados Unidos y europea, determinan al método TOC como una prueba única para calificar la calidad del agua ultra pura o agua para inyección (WFI) cumpliendo los parámetros establecidos de conductividad y endotoxinas (MANUAL TOC-L SHIMADZU pp 8,15.80, Ginsberg S.A).

1.11.2. Ventajas de TOC-L ZHIMADZU:

- Sensibilidad elevada
- Alta recuperación de principios activos de las muestras analizadas
- Alto rendimiento, sin interferencias
- Excelente linealidad
- Precisión
- Solo el método de TOC se necesita para todos los análisis del proceso de validación de limpieza.

El método TOC es más fácil de implementar y validar que los métodos cromatográficos. (MANUAL TOC-L SHIMADZU pág. 9,10.11, Ginsberg S.A).

1.11.3. Toc-L Zhimadzu Funcionalidad

Lee la muestra tomada después de la limpieza del reactor ACINDEC y cabina estéril mide la cantidad de Carbono Orgánico Total que se forma, los viales pre-lavables especiales para análisis de TOC que contiene agua ultra pura como disolvente universal en 30 mL con la muestra el mismo que proporciona datos cuantitativos, además el equipo cuenta con un preparado de ácidos, para lavado de líneas H₃ PO₄ 25% y HCl 1 Molar (M) o Normal (N) que se mezcla con la muestra mediante burbujeo para eliminar Carbono Inorgánico (IC), cabe recalcar que el equipo es unidosis y su tiempo de análisis es de aproximadamente 15 minutos por muestra (MANUAL TOC-L SHIMADZU pp 8-14, Ginsberg S.A).

El método TOC es específico en la aplicación de pruebas para validar la limpieza de diferentes equipos y los datos que se obtendrán corresponderán a trazas de detergente usado para lavar el reactor y así determinar si el protocolo usado con la descripción de la metodología, es adecuado o no para la limpieza del equipo, además de identificar si la eliminación del detergente es

adecuado, este garantiza que el área de producción elabore productos libres de residuos de limpieza propiciando la inocuidad y manteniendo su mejora continua (MANUAL TOC-L SHIMADZU pp 10-12, Ginsberg S.A).

Figura 1-10. Equipo TOC-L SHIMADZU



Fuente: Manual TOC-L

Realizado por: Mayra Shagñay

Mediante los cálculos al identificarse porcentajes inferiores a los límites establecidos, se dice que el proceso de limpieza es el adecuado, sin embargo, se recomienda también plantear parámetros de corrección inmediata en caso de una posible contaminación o incorrecta limpieza del equipo. Pero si los resultados arrojan un excedente sobre los límites establecidos se debe aplicar métodos complementarios analíticos como el HPLC u otro que sea apropiado para determinar si el residuo existente es de origen orgánico o de un principio activo, excipiente o agente de limpieza empleado (MANUAL TOC-L SHIMADZU pp 79-83, Ginsberg S.A).

Figura 1-11. Los Hisopos específicos empleados para TOC se presentan a continuación.



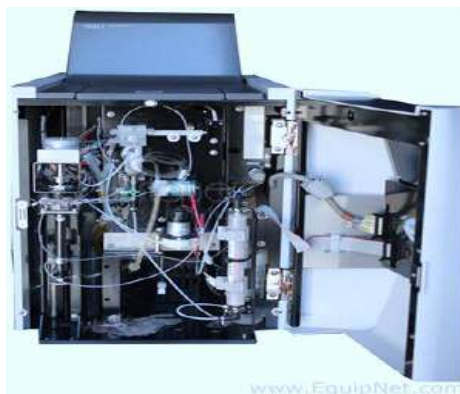
Fuente: Ginsberg S.A.;Manual de TOC-L SHIMADZU

Realizado por: Mayra Shagñay

1.11.4. TOC-L SHIMADZU CERTIFICADO

Es un nuevo equipo adquirido por Ginsberg S.A. Planta Quito vigente desde el año 2018, por lo que cuenta con un cambio de coloración que determina su encendido y una serie de instructivo de manejo para su utilización.

Figura 1-12. Funcionamiento del equipo TOC



Fuente: (Manual de TOC-L SHIMADZU, pág. 13)

Figura 1-13. Código de colores del banner display del equipo y funcionamiento del equipo TOC-L SHIMADZU.

COLOR	IDENTIFICACION
BLANCO	Inicio, encendido
Amarillo	Se mantiene en <u>pre-inicio</u>
Naranja	Espera y proceso de activación
Verde	Activado, listo para la lectura.
Rojo	Error o pause

Fuente: Ginsberg Ecuador S.A.

Realizado por: Mayra Shagñay

El equipo TOC-L SHIMADZU a diferencia de otros modelos cuenta con un sistema de calibración previa para su lectura de IC, CT, etc., registradas en el computador y se archiva en el sistema sin alteración alguna por lo que el equipo realizar todos sus análisis una vez programado.

1.12. REACTOR ACINDEC 15 000 L

1.12.1. Descripción del Equipo

Figura 1-14. Reactor Acindec



Fuente: Internet Reactor ACINDEC

El reactor cuenta con un agitador magnético UltraPure marca ALFA AVAL con tecnología de levitación patentada para ofrecer un gran desempeño en la mezcla del producto.

El tanque interior es de forma cilíndrica vertical con casquetes bombeados y rebordeados, aislado con una capa de lana de fibra de vidrio de 3 mm de espesor sobre envolvente, fondo y forrado exteriormente con láminas soldadas de acero inoxidable AISI 304.

- El tanque posee una temperatura de diseño de 140°C, una presión de operación 29 psi y una capacidad nominal de 15000 L.
- La bomba centrífuga LKH UltraPure Alfa Laval aumenta la productividad al mismo tiempo que proporciona una alta eficiencia, cuenta con una potencia 2.5 KW.
- El motor de bomba ABB trabaja a tensiones inferiores a 1000 V y produce una potencia máxima de 1000 KW
- El intercambiador de calor de alta calidad cuenta con una temperatura de diseño de 175°C y una presión de diseño de 8 bares.
- Válvulas de diafragma con una presión máxima de 10 bares y una temperatura máxima del fluido de 50°C.

- Transmisión de presión y temperatura con un rango de presión de 40-500 bar y -50°C a 150°C respectivamente.
- Manómetro con una presión máxima de trabajo de 10 bar (Tubería y accesorios sanitarios de acero inoxidable AISI 316/316L (P.O.:533-2979-16, Manual de operación del Reactor ACINDEC 15000 L Tomo 2; P.O.:533-2979-16, Dossier de calidad del Reactor ACINDEC 15000 L Tomo 3).

En el interior del reactor ACINDEC se produce la mezcla y preparación de sueros lo cual tiene una gran capacidad de producción de 15 000 L, cuenta con un sistema CIP y LED automático empleado para su limpieza el cual necesita ser validado para verificar la calidad de limpieza (<http://T2cromatograf.pdf> pp 16,17,19).

1.12.2. Etapa de limpieza REACTOR ACINDEC CIP

- Tablero de control sistema LED
- Esta etapa sirve para lavar el Reactor con el fluido enviado.
- Seleccionar el botón LIMPIEZA REACTOR CIP, desde el bloque de SELECCIÓN DE PROCESOS de la Pantalla de Menú y presionar.
- Presionar STAR del tablero electrónico.
- El proceso arranca cuando en la Barra de Información aparece LIMPIEZA DE REACTOR EN MARCHA.
- De la pantalla del CIP seleccionar una limpieza con agua o una limpieza con detergente.

1.12.3. SUB-ETAPAS DE LIMPIEZA CIP

- Verificar que la transferencia de flujo sea correcta.
- Conexión entre el Reactor y la Bomba de retorno del CIP.
- Conexión entre el ingreso del CIP e ingresos al Reactor.
- Si las conexiones son erróneas el equipo no arrancará y se encenderá la alarma.
- Presionar LIMPIAR
- Seleccionar LIMPIEZA REACTOR CIP

1.12.4. Sub-Etapa del CIP

- Sistema de válvulas abiertas.
- Encendido de la Bomba de retorno del CIP siempre y cuando el volumen del reactor sea mayor al volumen mínimo de CIP. Volumen no menor a 21 Kg. Para ello ingresar a la pestaña volumen de Reactor.
- Finalizar la etapa manualmente desde el botón STOP de la pantalla o del botón STOP del Tablero de Control (Manual de operación del Reactor ACINDEC 15000 L Tomo 2; pág.:45.50).

CAPITULO II

2. MARCO METODOLÓGICO

2.1 Lugar de la investigación

Industria Farmacéutica GINSBERG ECUADOR S.A. Planta QUITO. PROVINCIA: Pichincha.

2.2 Tipo y diseño de investigación

La investigación es de tipo cuantitativa, de diseño experimental.

2.3. Población de estudio

Reactor ACINDEC capacidad 15000 L y Cabina Estéril, empleados para la preparación de sueros, a los cuales se determinó el TOC después del proceso de limpieza.

2.4. Tamaño de la muestra

La muestra de estudio se obtuvo mediante el método de hisopado superficial de los puntos críticos del REACTOR ACINDEC de 15000 L y CABINA ESTÉRIL, para los análisis TOC y microbiológicos después de cada limpieza y desinfección. Estos puntos fueron seleccionados de acuerdo a criterios del tamaño, funcionamiento, dificultad de limpieza y contacto directo con el producto, lo que permitió tener resultados confiables.

2.5. Materiales, equipos y reactivos

2.5.1 *Materiales*

- Protocolo de validación
- Informe de validación
- USP Vol. 1,2,3, Etc.
- Registro sanitario
- Cinta adhesiva
- Folder
- Manual de funcionamiento de los equipos

- Instructivos de trabajo para TOC, Reactor Acindec,
- Manual del funcionamiento del CIP.
- Plan maestro de validaciones

2.5.2. *Equipos*

- Celular
- Reactor Acindec de 15000 L
- TOC-L SHIMADZU
- Computadora
- Impresora
- pH-metro ILABQ-029
- Viales pre-cargables de vidrio de 30 mg / mL.

2.5.3. *Materiales*

- Flash memory
- Hisopos para TOC < 500 ppb.
- Toallas Waype
- Toallas tipo tela que no desprendan pelusas

2.5.4. *Reactivos*

- Agua para TOC
- Ácido nítrico 0,05 %
- Ácido fosfórico 25 %
- Ácido clorhídrico 1 N
- Detergente EXTRAN
- Alcohol al 70 %
- Alcohol al 100 %

2.6. Manejo específico del experimento

2.6.1. Información para la elaboración del protocolo de validación de limpieza del reactor ACINDEC y cabina estéril.

Las especificaciones de elaboración del protocolo se establecen en el departamento de Aseguramiento de la Calidad y Validaciones, que detalla todos aquellos parámetros de escritura y referencia a utilizarse, así también como todos los parámetros de presentación del mismo, conocido como Procedimiento Operativo Estándar (POE) de Empleo de Documentos y Archivos.

Además, se basó en las definiciones establecidas en el Plan Maestro de Validaciones, que permitió entender detalladamente los procesos a seguir y la necesidad de realizar la validación, que permita garantizar la calidad empleada tras cada proceso de limpieza de equipos para uso farmacéutico.

A continuación, se detallan los pasos empleados en la elaboración del protocolo del reactor ACINDEC de capacidad 15 000 L y cabina estéril.

2.6.2. Elaboración del protocolo de validación de limpieza del reactor ACINDEC y Cabina estéril.

Se elaboró el protocolo de validación de limpieza para el reactor y cabina estéril donde se establecieron parámetros necesarios (Generalidades, Objetivo, Alcance, Responsables, Descripción del proceso de análisis, Procedimiento de limpieza, Descripción del equipo, Requerimientos, Análisis de resultados, Criterios de aceptación, Resultados, Acciones correctivas, Medidas de seguridad y precauciones, Referencias, Anexos y registros, Historial y Control de cambios) el mismo que fue supervisado y revisado por la jefatura de validaciones, con referencia a los POE's y el plan maestro de validaciones de la industria, también el método de análisis TOC para determinar Carbono Orgánico Total se basa en la USP 38, donde se detalla la cuantificación de residuos de trazas de detergente por hisopado superficial de equipos y cabinas luego de su limpieza respectiva.

Para ello se tomaron los criterios de aceptación especificada por la USP 38, como referencia, cabe recalcar que la empresa realiza sus especificaciones según sus requerimientos con criterios de aceptación para detergente < 10 ppm; bacterias < 100 UFC; hongos < 10 UFC.

Las acciones correctivas a emplearse en caso de incumplimiento de la especificación se manifiestan en: nueva limpieza (CIP), nuevo análisis por metodología TOC y análisis microbiológicos, hasta que se obtengan resultados idóneos garantizando el uso seguro que genere inocuidad y calidad de su próxima producción.

Una vez verificado el protocolo se envió a la jefatura de Control de Calidad y finalmente a Dirección Técnica para la revisión y aprobación.

2.6.3. Determinación de los puntos críticos del reactor ACINDEC y cabina estéril

Los puntos críticos del reactor ACINDEC y la cabina estéril fueron seleccionados de acuerdo a los siguientes parámetros:

- **Tamaño:** este parámetro ayuda a determinar los puntos críticos de acuerdo a la dificultad de limpieza.
- **Funcionalidad del equipo y cabina:** establece los puntos de contacto directo con el producto, resistencia a temperaturas altas y modos de conservación durante las horas de proceso de envase, con la reducción máxima de posibles contaminantes.
- **Uso y preparación del fármaco:** los sueros son productos farmacéuticos estériles de extremo control con monitoreo constantemente, su preparación y envasarse debe ser inmediata, por lo tanto, los puntos críticos se colocan de acuerdo a la estabilidad del fármaco, principio activo y reacción positiva o negativa que pueda generar con el REACTOR ACINDEC y Cabina.

Para el control microbiológico se seleccionaron los puntos de muestreo de acuerdo al contacto directo con el producto y los requerimientos de la empresa que dependieron de la disponibilidad de material de análisis, además se analizan principalmente los puntos de entrada y salida del medicamento en granel.

2.6.4. Proceso para la determinación de carbono orgánico total necesarios para el análisis de las muestras tomadas.

Los viales de vidrio empleados para la toma de muestra del TOC, adquiridos con el equipo son reutilizables para los diferentes procesos de lecturas en la industria, los cuales necesitan un tratamiento de limpieza adecuada, según la especificación detallada en el manual de uso y manejo del TOC- L SHIMADZU.

2.6.4.1. Limpieza del material de vidrio

Los pasos a seguir se encuentran detallados en el instructivo de trabajo para uso del TOC AC-03-032-02 de limpieza del material de vidrio, el proceso de lavado de viales recargables se detalla a continuación:

- Se realizo el lavado de viales precargables de 30 mg/L exclusivo para TOC por un tiempo mínimo 30 minutos.
- Se añade EXTRAN 1 % (disolución preparada).
- Enjuagar al menos 5 veces con agua ultra pura.
- Posterior hervir 3L de agua destilada o agua ultra pura y enjuagar mínimo 3 veces.
- Preparar: 3 mL de ácido nítrico 0,05% en 6 L de agua ultra pura para 50 viales y sumergirlos en solución diluida de ácido nítrico 0,05% para eliminar el residuo de detergente.

2.6.4.2. Preparación de reactivos para TOC-L SHIMADZU

El equipo de lectura TOC funciona mediante calibración y uso de reactivos que intervienen con las muestras, para facilitar los resultados a obtenerse, por lo que, la preparación de reactivos se basa en lo establecido por el Manual # 1 del TOC-L SHIMADZU.

- Ácido fosfórico: se añade 67 mL de ácido fosfórico (H_3PO_4) al 25 % a un balón de 250 ml y se afora con agua ultra pura, este reactivo se emplea para el lavado de las líneas del TOC.
- Ácido clorhídrico: se añade 50 mL de ácido clorhídrico (HCl) 1N a un balón de 250 ml y se afora con agua ultra pura, este reactivo interviene con la muestra por medio de burbujeo por 3 minutos, con la finalidad de eliminar carbono inorgánico presente, además sirve de lavado de la línea IC.

2.6.4.3. *Elaboración de la curva de calibración para TOC según la especificación de la USP 38 para hisopado superficial de equipos (<10 ppm) y manual de TOC-L SHIMADZU.*

Para la elaboración de la curva y determinación de carbono orgánico total presente en la muestra tomada del reactor ACINDEC y cabina estéril, se prepararon las muestras con agua grado reactivo $\leq 0.1 \mu\text{S/cm}$. en las siguientes concentraciones:

- 0,000 ppm (30 mL de agua grado reactivo).
- 5.00 ppm (25 mL de agua grado reactivo + 5 mL de reactivo KHP STANDAR 2 ppm).
- 10 ppm (20 mL de agua grado reactivo + 10 mL de reactivo KHP STANDAR 2 ppm).

Se usó la siguiente fórmula de cálculo para la concentración en mL de KHP reactivo.

$$C_1 \times C_2 = V_1 \times V_2$$

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

Los ajustes y manejo del sistema de equipo TOC-L SHIMADZU se ejecutó bajo supervisión del técnico y jefatura de validaciones.

Las lecturas por muestra se programaron de 3 a 6 corridas por punto, hasta que alcance la similitud entre 3 lecturas generando un promedio que será considerado como resultado y se archiva en la carpeta creada como prueba del equipo 06-11-2018-PRUEBA.cal.

2.6.4.4. *Muestreo por hisopado superficial del reactor ACINDEC de 15 000 L y Cabina Estéril.*

Se adicionó 30 ml de agua ultra pura a 26 viales pre-cargables, cada uno de estos corresponde a los puntos críticos seleccionados previamente.

Se estableció el área de muestreo de acuerdo a las especificaciones del método por hisopado superficial de $25 \times 25 \text{ cm}^2$ según la USP 38, como se muestra en el **anexo # 10**. Con la ayuda de un hisopo <500 ppb exclusivo para TOC se sumerge en agua ultra pura y se muestrea en el punto crítico establecido de izquierda a derecha evitando remarcar la misma superficie del área especificada.

2.6.4.5. *Determinación del carbono orgánico total*

En primera instancia se realiza la lectura en el TOC del agua ultra pura tomada para las muestras en Control de Calidad en los viales, el valor es considerada como “valor del blanco”. Con la metodología establecida en el protocolo presente en el anexo 16, se procedió al análisis de las muestras tomadas del reactor y cabina estéril para el TOC-L SHIMADZU, con un mínimo de 3 corridas por muestra.

Al obtener los datos se registran en la bitácora, se imprime los resultados y realizó un cálculo matemático para obtener valores reales con la siguiente fórmula:

$$\text{Valor real de TOC} = \text{valor obtenido del TOC} - \text{el valor del blanco.}$$

Los valores obtenidos se deben reportar en el informe respectivo.

2.6.4.6. *Análisis estadístico de los resultados del TOC*

Se analizaron los datos obtenidos del TOC y se establece un método estadístico adecuado según los criterios de análisis requeridos, para ello se emplea el MODELO LINEAL GENERAL UNIVARIADO, con el programa SPSS de comparación de los muestreos realizados en cada punto del REACTOR y Cabina estéril para determinar su similitud, usando el 95 % de confiabilidad ($\alpha = 0.05\%$). Además, se aplicó la prueba de TUKEY, para la determinación de grupos homogéneos en los muestreos 1, 2 y 3.

2.7. **Análisis de control microbiológico**

Las muestras para análisis microbiológico se tomaron de los puntos críticos en contacto directo con el producto del reactor ACINDEC y cabina estéril establecidas para el TOC, para ello se basaron en los puntos de ingreso y salida del producto de acuerdo a la dificultad de limpieza, estos fueron entregados al área de Microbiología del departamento de Control de Calidad para su respectivo análisis y reporte, según los requerimientos establecidos por la industria y disponibilidad de material en Control de Calidad.

Los datos obtenidos se sometieron a un análisis estadístico de TUKEY y Modelo Lineal General Unificado.

2.7.1. Elaboración del informe de validación de limpieza del reactor ACINDEC

Para la elaboración del informe de validación se basó en las especificaciones la USP 38 europea, plan maestro de validaciones y documentación de la empresa, que reposan en los archivos de Aseguramiento de la calidad, cada parámetro esta detallado respectivamente como solicita la empresa, con la finalidad de manejo de un solo formato, adecuado para su funcionamiento bajo la revisión del ARCSA empleando las normas ISO 9001 y BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA, mismo que permite una validez del formato, por dos años y debe ser actualizado de acuerdo a los requerimientos modificados o añadidos por el organismo regulador pertinente.

- Uso de tamaño de letra 12.
- Cuadros: tamaño de letra 10.
- Letra: Arial.
- Todo documento debe contener su logo y encabezado según el área que pertenezca.

El documento final debe contener los parámetros indicados en la tabla siguiente:

Tabla 2.2. Contenido del informe de validación del reactor
Acindec y cabina estéril

1	RESUMEN
2	OBJETIVOS
3	ALCANCE
4	MÉTODO DE LIMPIEZA
5	PROCESOS DE MUESTREO
6	MÉTODO DE ANÁLISIS UTILIZADOS
7	DISCUSIÓN DE RESULTADOS Y CONCLUSIONES
8	RECOMENDACIONES
9	REFERENCIAS
10	ANEXOS Y REGISTROS
11	HISTORIA - CONTROL DE CAMBIOS

Fuente: Ginsberg S.A.

Realizado por: Mayra Shagñay

CAPÍTULO III

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. *Aplicación del protocolo de validación de limpieza del reactor ACINDEC y cabina estéril.*

Una vez revisada la información bibliográfica como la USP 38, documentación interna de la industria y normativas nacionales, se elaboró el protocolo de validación de limpieza de acuerdo a las necesidades de la farmacéutica denominado “***Protocolo de validación de limpieza del reactor ACINDEC de 15000 L y cabina estéril (AC-05-03-307-01)***” visible en el ANEXO #15.

El protocolo contiene el parámetro descrito a continuación: (Generalidades, Objetivo, Alcance, Responsables, Descripción del proceso de análisis, Procedimiento de limpieza, Descripción del equipo, Requerimientos, Análisis de resultados, Criterios de aceptación, Resultados, Acciones correctivas, Medidas de seguridad y precauciones, Referencias, Anexos y registros, Historial y Control de cambios), realizados de acorde a las necesidades requeridas por la empresa.

El protocolo elaborado fue revisado y aprobado el 13 de agosto del 2018 por las jefaturas de validaciones, control de calidad y dirección técnica. Se ejecutó un plan piloto el mes de septiembre del 2018, permitiendo verificar la aplicabilidad del protocolo y la metodología TOC en la determinación de trazas de detergente Extran 1%, en la industria farmacéutica Ginsberg S.A. Quito en la validación de limpieza, mediante el muestreo por hisopado superficial de equipos e instalaciones realizado por los analistas de validaciones como establece el empleo del protocolo de al menos una vez al año.

3.2. *Uso de la curva de calibración para TOC según la especificación de la USP 38 por hisopado superficial (<10 ppm) y manual de TOC-L SHIMADZU.*

Una vez ingresados los datos en el sistema SHIMADZU, de acuerdo al manual se elaboró la curva de calibración y se tomaron los puntos 0,00 ppm; 5ppm y 10 ppm de concentración determinada por la empresa que permitieron las lecturas de TOC, se basaron en la especificación del manual de funcionamiento del equipo y la USP 38 que indica un valor permisible < 10 ppm, que se puede verificar en el anexo # 9 los resultados de la curva de calibración. La linealidad de la grafica se observa con los resultados obtenidos, donde se

verifica que los puntos resultantes forman una línea recta, indicando que la curva fue adecuada para las lecturas realizadas.

3.3. Toma de muestra de los puntos críticos del reactor ACINDEC y cabina estéril

De acuerdo a los parámetros establecidos, se receptaron muestras de 14 puntos críticos internos y 2 externos para el reactor y 10 puntos para la cabina estéril, con una totalidad de 26 puntos para la validación analizados por el método TOC y se determinaron cuantitativamente los resultados de trazas de detergente existentes posterior a una limpieza.

El equipo y la cabina tiene dimensiones considerables lo que resultó dificultosa la recolección de las muestras para el TOC y control microbiológico. Sin embargo, se llevó a cabo el procedimiento detallado en el protocolo en las ubicaciones de los puntos identificados rotulados en los viales como T₁, T₂, T₃, ... T₂₆ presente en el anexo 1 dentro del protocolo de validación de limpieza.

3.4. Determinación del carbono orgánico total

Los resultados obtenidos del análisis TOC de los puntos críticos muestreados se presentan a continuación:

Tabla 3.3 Resultados del análisis TOC, área de Control de Calidad, Validación de Limpieza del Reactor Acindec de 15000L y Cabina estéril, Empresa Ginsberg Ecuador S.A. planta Quito, 2018.

FECHA MUESTRA	UBICACIÓN	Carbono orgánico total (ppm)			MEDIA	DESVIACIÓN ESTANDAR	RSD
		07-11	08-11	09-11			
REACTOR ACINDEC							
0	BLANCO	0,0996	0,2234	0,3429			
T1	Lateral alto izquierdo (I)	0,6736	2,2696	2,6001	1,848	1,030	55,74
T2	Lateral alto derecho (I)	0,8982	2,6266	1,8191	1,781	0,865	48,57
T3	Pared media izquierdo (I)	0,6513	2,3166	3,3871	2,118	1,379	65,11
T4	Parte media derecho (I)	0,5704	1,0726	0,8821	0,842	0,254	30,17
T5	Pared baja izquierdo (I)	0,5717	1,1186	1,2831	0,991	0,372	37,54
T6	Pared baja derecho (I)	1,1764	1,7286	0,7291	1,211	0,501	41,37
T7	Pared frontal media (I)	0,6262	1,6476	0,9781	1,084	0,519	47,89
T8	Pared posterior alta (I)	0,7801	1,5386	0,5224	0,947	0,528	55,76
T9	Fondo frontal izquierdo, cercano al medidor de presión (I)	0,6308	1,4516	0,8841	0,989	0,420	42,47
T10	Fondo salida del producto, junto al agitador.	0,4518	2,1096	2,3041	1,622	1,018	62,76
T11	Lado posterior medio (I)	0,8577	2,3056	0,5844	1,249	0,925	74,06
T12	Llave de toma de muestra (I)	5,3474	5,1826	0,9321	3,821	2,503	65,51
T13	Tapa Reactor Externa (E)	3,0984	4,4826	3,5931	3,725	0,701	18,82
T14	Tapa Reactor interna (I)	0,6993	1,5576	0,537	0,931	0,548	58,86
T15	Orificio de recirculación de caída del producto, cubierta superior lado izquierdo cerca a la tapa	0,3320	0,7420	2,4931	1,189	1,148	96,55

	del reactor (I)						
T16	Pared frontal externa, sobre la llave de toma de muestra (E)	0,8627	1,2496	2,9301	1,681	1,099	65,38
CABINA ESTÉRIL							
T17	Pared posterior alta, vista a la Bottelpack frente a la tapa del reactor.	0,3480	0,5865	1,3161	0,750	0,504	67.20
T18	Ventana 4 de cristal vista a la Bottelpack.	2,4544	3,4696	4,9891	3,638	1,276	35.07
T19	Ventana 3 de Cristal, lado posterior derecho, debajo de las gradas vista a la Bottelpack.	2,2734	0,4947	2,9851	1,918	1,283	66.89
T20	Ventana 3 de cristal lado izquierdo, debajo de las gradas vista a la Bottelpack.	2,1194	0,6716	6,0411	2,944	2,778	94.36
T21	Ventana 4 de cristal, lado posterior derecho vista a la Bottelpack.	1,0024	1,8366	3,0201	1,953	1,014	51.92
T22	Ventana 1 de cristal, junto a la puerta de ingreso vista a empaque.	1,1674	2,0696	3,6771	2,305	1,271	55.14
T23	Ventana 2 de cristal lado derecho vista a empaque.	1,2024	1,1126	2,4151	1,577	0,727	46.10
T24	Ventana 2 de cristal lado izquierdo vista a empaque.	0,6053	2,6306	4,0051	2,414	1,710	70.84
T25	Pared superior derecha alta junto a las gradas y puerta de ingreso.	4,3324	3,0486	4,1781	3,853	0,701	18.19
T26	Ventana 5 de Cristal lado izquierdo vista a la autoclave.	0,8811	2,1186	3,8831	2,294	1,509	65.78

FUENTE: Ginsberg S.A. Quito

ELABORADO POR: Mayra Shagñay

Discusión

En la **tabla 3.3**, se observan los resultados obtenidos en el TOC un valor mínimo en el REACTOR ACINDEC en los puntos; T5, pared baja izquierda (I) con un promedio de 0.991 ppm, T8, Pared posterior alta (I), con 0.947 ppm, T9 fondo frontal, cercano al medidor de presión (I) con 0.989 ppm, y T14 Tapa Reactor interna (I) con 0.931 ppm, los valores más altos se muestran en los puntos; T12 Llave de toma de muestra (I) con 3.821 ppm, y T13 Tapa Reactor Externa (E) con 3.725 ppm.

Mientras que en la Cabina Estéril el punto T17 ubicación; la pared posterior alta, vista a la Bottelpack frente a la tapa del reactor con un valor de 0.750 ppm en su promedio general, y su valor máximo en el punto T25 de la pared superior derecha alta junto a las gradas y puerta de ingreso con 3.853 ppm de la CABINA ESTÉRIL.

Los datos se muestran muy cercanos al valor cero y por debajo el valor referencial < 10 ppm según lo indica la USP 38 y el protocolo.

3.5. Análisis estadístico de los resultados del TOC

3.5.1. *Modelo Lineal General: Univariado*

La selección del método estadístico de análisis se enfocó en la determinación de la variable dependiente (concentración de detergente en ppm) con una independiente (muestreos) y se aplicó el modelo lineal general: univariado del programa SPSS como el más adecuado, para la determinación de la variabilidad de los muestreos en el reactor ACINDEC y Cabina estéril, y se realizó la aplicación de la prueba de TUKEY para determinar la homogeneidad entre los resultados de los muestreos obtenidos. Todas las gráficas se distribuyen en el eje de la X la concentración en ppm y el eje de las Y se presentaron los muestreos m1, m2 y m3 o lecturas L1, L2 y L3.

3.5.2. *Tablas estadísticas del reactor Acindec de 15000l y cabina estéril en Ginsberg ecuador s.a.*

Se realizó un análisis estadístico para la determinación de los datos obtenidos del TOC como se muestra a continuación:

Tabla 3-4. Resumen de las pruebas de muestreo modelo lineal general REACTOR ACINDEC.

(I) muestreo	(J) muestreo	Diferencia de medias (I-J)	Desv. Error	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
m1	m2	-,8445176*	,28896873	,011	-1,5288527	-,1601826
	m3	-1,9859980*	,28896873	,000	-2,6703331	-1,3016630
m2	m1	,8445176*	,28896873	,011	,1601826	1,5288527
	m3	-1,1414804*	,28896873	,000	-1,8258154	-,4571453
m3	m1	1,9859980*	,28896873	,000	1,3016630	2,6703331
	m2	1,1414804*	,28896873	,000	,4571453	1,8258154

FUENTE: Ginsberg S.A. Quito

ELABORADO POR: Mayra Shagñay

Tabla 3-5. Prueba de TUKEY del REACTOR ACINDEC.

Homogenidad de resultados

HSD Tukey^{a,b}

Muestreo	N	Subconjunto		
		1	2	3
m1	51	1,5441765		
m2	51		2,3886941	
m3	51			3,5301745
Sig.		1,000	1,000	1,000

FUENTE: Ginsberg S.A. Quito

ELABORADO POR: Mayra Shagñay

Discusión

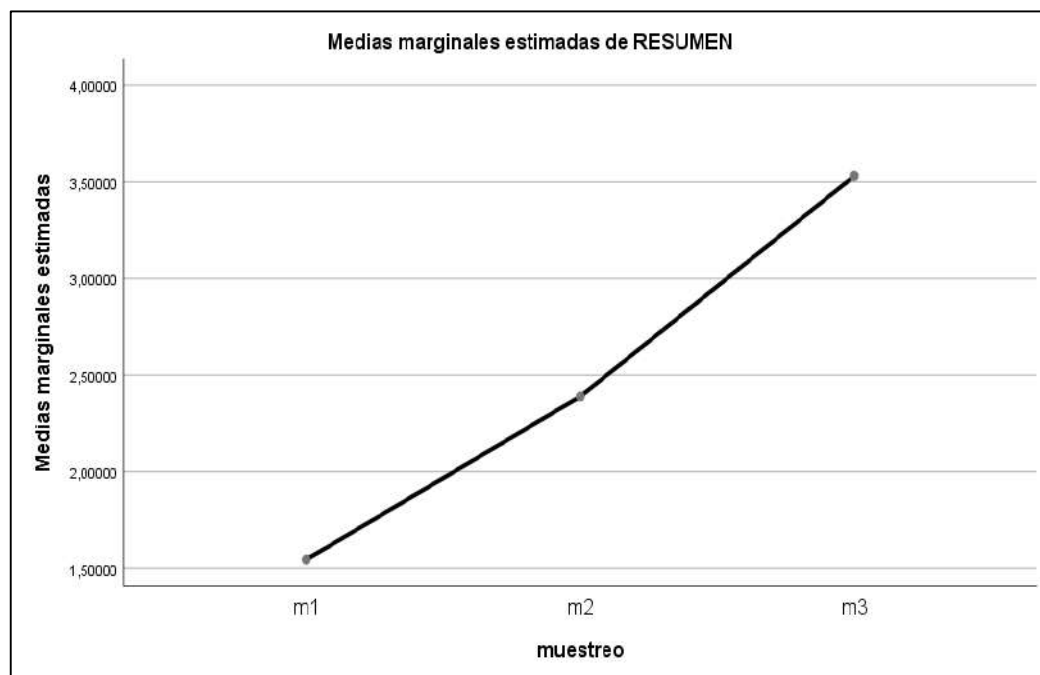
Se realizó el planteamiento de la hipótesis:

H₀: hipótesis nula: No existe diferencias significativas entre las lecturas: 1, 2 y 3 con un valor de significancia ≥ 0.05 .

H₁: hipótesis alternativa: Existe diferencias entre las lecturas: 1, 2 y 3 con un valor de significancia ≥ 0.05 .

En los casos de los muestreos 1, 2 y 3 muestran diferencias significativas, aceptándose la hipótesis alternativa **H₁** y se descarta la hipótesis nula **H₀** y se concluyó que los resultados son diferentes y no existe homogeneidad entre ellos.

Gráfica # 1. Muestreo del reactor ACINDEC



FUENTE: Ginsberg S.A. Quito

ELABORADO POR: Mayra Shagñay

Los tiempos establecidos en la empresa para el análisis de TOC fueron: t_0 : inmediatamente después de finalizada la limpieza; t_1 : a las 4 horas después de la limpieza; t_2 : a las 8 horas después de la limpieza.

Discusión

En la **gráfica # 1**, se observan los resultados obtenidos del programa SPSS de los muestreos realizados en la validación de limpieza del reactor Acindec, se describe para **m1** valores entre 0 a 2 ppm, **m2** oscila entre 1.5 a 2.3 ppm y **m3** de 2.3 hasta 3.5 ppm, así se identifica contaminación creciente a medida que pasa el tiempo, además todos los valores son inferiores a 10 ppm.

Tabla 3-6. Resumen de comparaciones múltiples de cada lectura realizada para el REACTOR ACINDEC.

Comparaciones múltiples

(I) lectura	(J) lectura	Diferencia de medias (I-J)	Desv. Error	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
L1	L2	-,3297039	,28896873	,491	-1,0140390	,3546311
	L3	-1,4686059*	,28896873	,000	-2,1529409	-,7842708
L2	L1	,3297039	,28896873	,491	-,3546311	1,0140390
	L3	-1,1389020*	,28896873	,000	-1,8232370	-,4545669
L3	L1	1,4686059*	,28896873	,000	,7842708	2,1529409
	L2	1,1389020*	,28896873	,000	,4545669	1,8232370

FUENTE: Ginsberg S.A. Quito

ELABORADO POR: Mayra Shagñay

TABLA 3-7 Resumen de comparaciones TUKEY de cada lectura realizada para el REACTOR ACINDEC.

RESUMEN

Lectura	N	Subconjunto	
		1	2
L1	51	1,8882451	
L2	51	2,2179490	
L3	51		3,3568510
Sig.		0,491	1,000

FUENTE: Ginsberg S.A. Quito

ELABORADO POR: Mayra Shagñay

Discusión

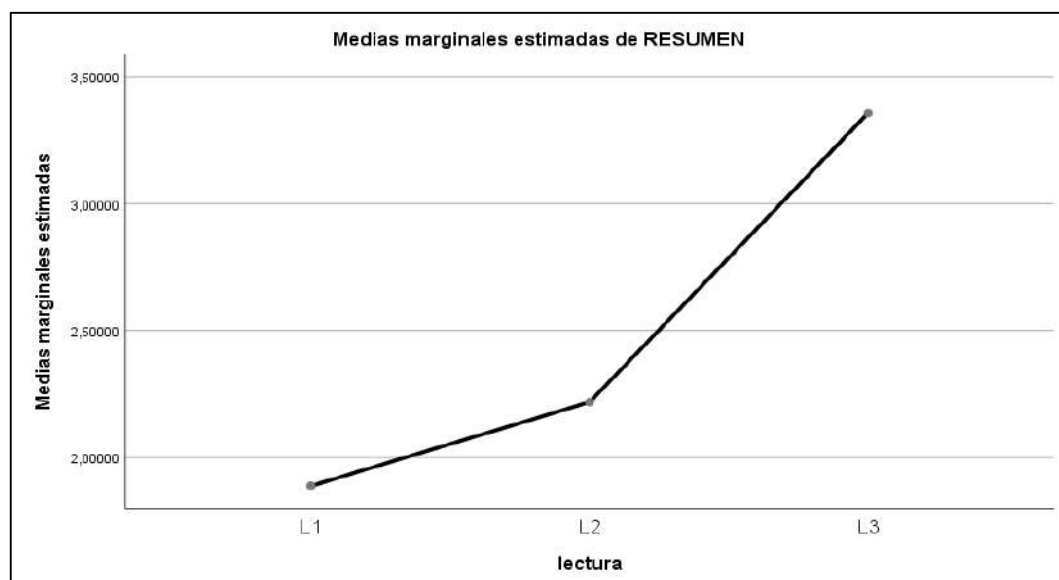
Se realizó el planteamiento de la hipótesis:

H₀: hipótesis nula: No existe diferencias significativas entre las lecturas: 1, 2 y 3 con un valor de significancia ≥ 0.05 .

H₁: Hipótesis alternativa: Existe diferencias entre las lecturas: 1, 2 y 3 con un valor de significancia ≥ 0.05 .

En los casos de la lectura 1 y 2 presentaron homogeneidad en lo resultado de TOC, por lo tanto, no existe argumentos para descartar la hipótesis **H₀** y se acepta, mientras que la lectura 3 muestra diferencias con la lectura 1 y 2, aceptándose la hipótesis alternativa H₁.

GRÁFICA # 2. Lecturas realizadas por muestreo en el REACTOR



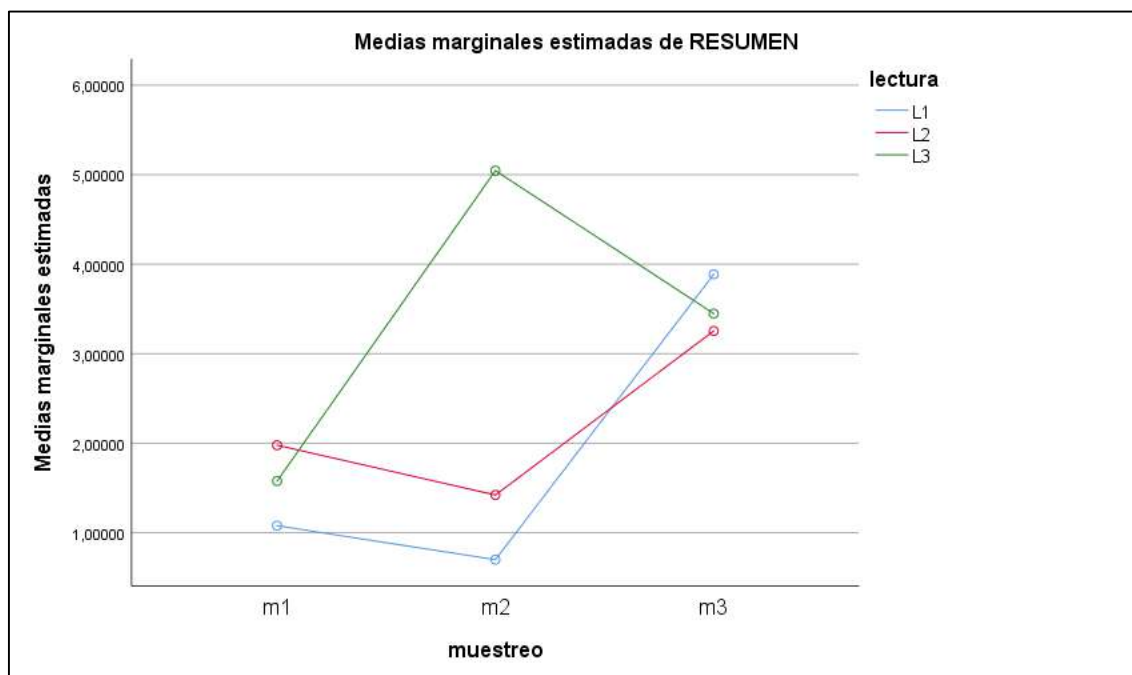
FUENTE: Ginsberg S.A. Quito

ELABORADO POR: Mayra Shagñay

Discusión

La **gráfica # 2** se distribuye: eje Y concentración en ppm y eje X lecturas, se observa los resultados obtenidos de la validación de limpieza del reactor Acindec, en la lectura **1** se apreciaron resultados de 0 a 1 ppm, lectura **2** oscila entre 1 a 2.3 ppm y lectura **3** de 2.3 a 3.4 ppm, estimando que medida que pasa el tiempo la contaminación aumenta, por lo cual se debe tener en cuenta para realizar medidas correctivas.

GRÁFICA # 3. Lecturas del muestreo del REACTOR ACINDEC.



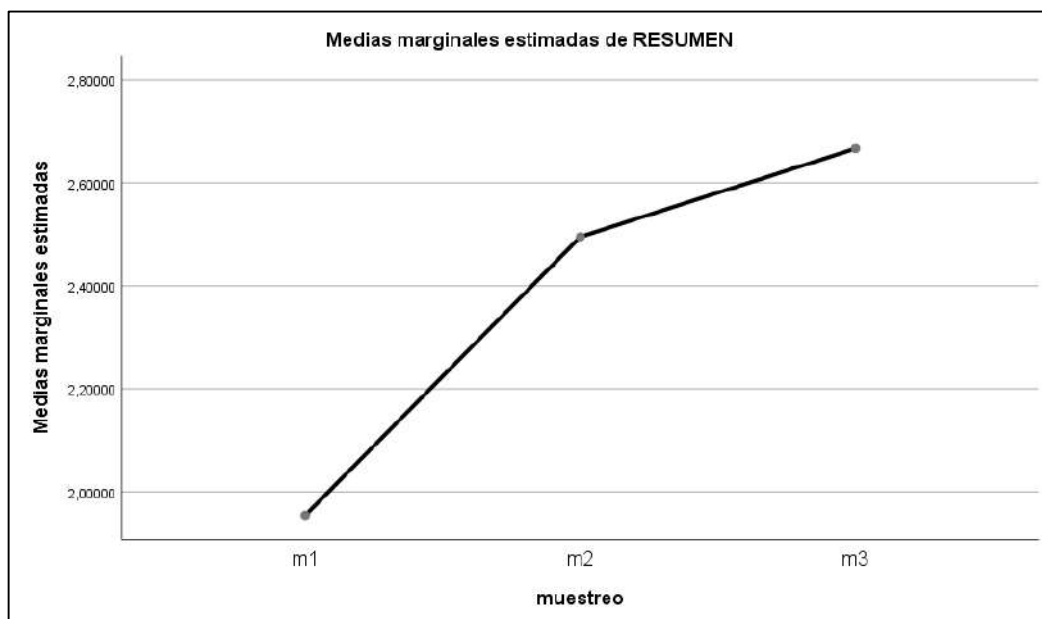
FUENTE: Ginsberg S.A. Quito

ELABORADO POR: Mayra Shagñay

La **gráfica 3** señala las lecturas realizadas en cada muestreo, para **M1**: L1 presentó un residuo de TOC entre 0 a 1.2 ppm en tiempo cero (t_0) inmediatamente después de la limpieza, L2 descendiendo la concentración por recirculación de agua antes del muestreo debido a la calibración del sistema CIP eliminando la fracción contaminante a las 4 horas después de la limpieza, mientras que la L3 se eleva hasta casi los 4 ppm de residuos por ingreso del personal de mantenimiento, los resultados se mantienen inferior al 50 % del criterio de aceptación para trazas de detergente en equipos y cabinas; surgiendo un proceso similar para **M2** en L1, L2 y L3.

Por su parte **M3** con respecto a L1 presentó un residuo de TOC entre 0 a 1.5 ppm en tiempo cero (t_0), L2 eleva su concentración de 1.5 a 5 ppm, a las 4 horas después de la limpieza, debido a un lavado no apropiado de los viales empleados para TOC, por contaminación de los Hisopos y líneas de análisis de TOC en el equipo, mientras que L3 descendiendo su concentración a casi los 3.5 ppm, por calibración del CIP y se encuentran en el t_2 (8 horas).

Gráfica #4. Muestréos de la cabina estéril

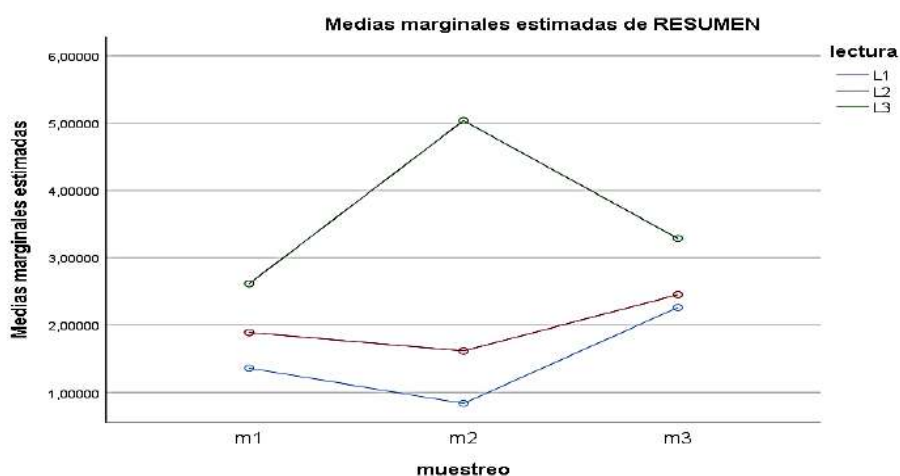


FUENTE: Ginsberg S.A. Quito

ELABORADO POR: Mayra Shagñay

En la **gráfica #4** se observan datos significativos en los muestreos realizados en la cabina estéril, M1 muestra presencia de residuos de TOC en un valor inferior a 2 ppm, mientras los valores de M2 no sobrepasa las trazas de detergente de 2.5 ppm y el último muestreo tiene el valor más alto de residuos que no superior los 2.8 ppm, aun así, la comparación con la especificación de la USP 38 no supera el límite de detergente < 10 ppm.

Gráfica # 5. Lecturas de la CABINA ESTÉRIL



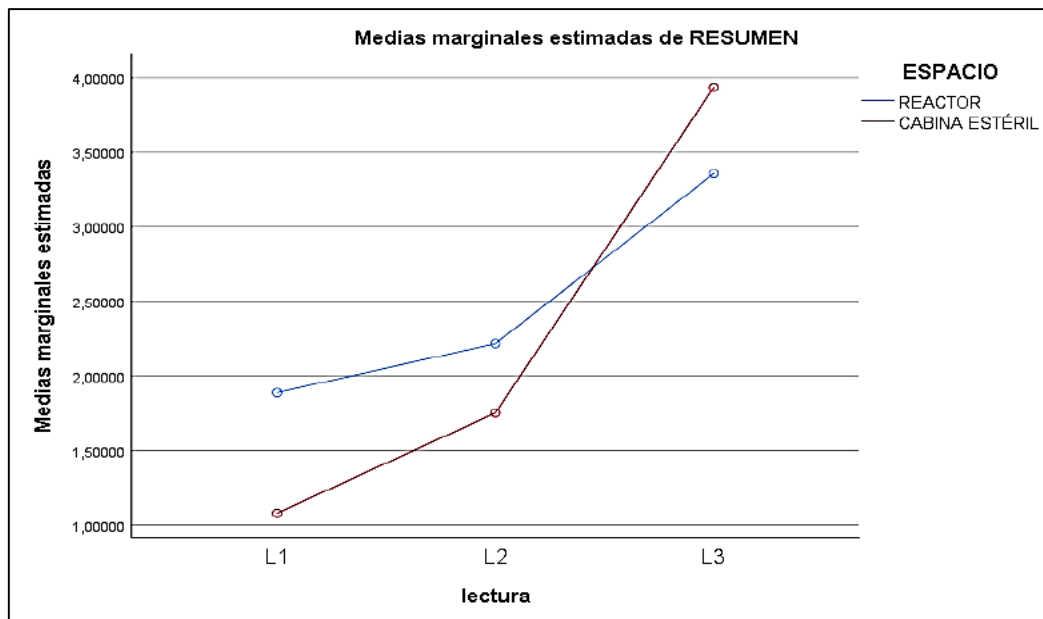
FUENTE: Ginsberg S.A. Quito

ELABORADO POR: Mayra Shagñay

Discusión

La variabilidad de los resultados muestra crecimiento ascendente de contaminación durante el análisis de TOC, sin embargo, los valores no son superiores al 1.5 ppm después de la limpieza y su valor máximo no sobrepasa los 5 ppm en ninguna de las lecturas realizadas, cabe recalcar que el proceso de limpieza de la cabina es manual.

Gráfica # 6. Promedio de las lecturas del reactor ACINDEC de 15000 L y cabina estéril.



FUENTE: Ginsberg S.A. Quito

ELABORADO POR: Mayra Shagñay

Las lecturas en su promedio generaron presencia de detergente o contaminación analizados mediante el TOC, es decir, a medida que pasa el tiempo los equipos y cabinas tienden aumentar su contaminación por diversos factores y al ser un área estéril de preparación de sueros se debe tomar en cuenta esta información durante la actividad productiva. En la gráfica # 6 se observa la presencia de compuestos carbonados a medida que pasa el tiempo, tanto para la cabina como para el reactor, por lo que validar los procesos de limpieza es obligatorio para lograr la inocuidad, estableciendo una garantía de uso dentro de las 8 horas, caso contrario se recomienda un nuevo proceso de limpieza.

TABLA 3-8. Prueba de comparaciones múltiples entre las lecturas del REACTOR ACINDE y CABINA ESTÉRIL.

Comparaciones múltiples

(I) muestreo	(J) muestreo	Diferencia de medias (I-J)	Desv. Error	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
m1	m2	-,6195210*	,20008492	,006	-1,0915873	-,1474547
	m3	-1,0423358*	,20008492	,000	-1,5144021	-,5702695
m2	m1	,6195210*	,20008492	,006	,1474547	1,0915873
	m3	-,4228148	,20008492	,089	-,8948811	,0492515
m3	m1	1,0423358*	,20008492	,000	,5702695	1,5144021
	m2	,4228148	,20008492	,089	-,0492515	,8948811

FUENTE: Ginsberg S.A. Quito

ELABORADO POR: Mayra Shagñay

TABLA 3-9. Prueba de TUKEY entre las lecturas del REACTOR ACINDE y CABINA ESTÉRIL.

Lectura	N	Subconjunto	
		1	2
L1	81	1,5890086	
L2	81	2,0455914	
L3	81		3,5712642
Sig.		0,060	1,000

FUENTE: Ginsberg S.A. Quito

ELABORADO POR: Mayra Shagñay

Discusión

Se realizó el planteamiento de la hipótesis:

H₀: No existe diferencias significativas entre las lecturas: 1, 2 y 3 con un valor de significancia ≥ 0.05 .

H₁: Existe diferencias entre las lecturas: 1, 2 y 3 con un valor de significancia ≥ 0.05 .

En los casos de la lectura 1 y 2 presentaron homogeneidad en lo resultado de TOC, por lo tanto, no existe argumentos para descartar la hipótesis H₀ y se acepta, mientras que la lectura 3 muestra diferencias con la lectura 1 y 2, aceptándose la hipótesis alternativa H₁.

Análisis de los resultados microbiológicos del reactor Acindec y Cabina estéril.

A continuación, se muestran los resultados microbiológicos, obtenidos por el área de Control de Calidad, para la validación de limpieza del REACTOR ACINDEC DE 15000L y Cabina estéril, en Ginsberg S.A. planta Quito.

TABLA 3-10. Análisis de los resultados microbiológicos

N° de Muestra	Superficie Muestreada	UFC/100 cm ²	
		Bacterias (Max:100 UFC/cm ²)	Hongos y levaduras (Max:10 UFC/cm ²)
REACTOR ACINDEC			
T3	Pared media izquierdo (I)	0	0
T5	Pared baja izquierdo (I)	0	0
T6	Pared baja derecho (I)	0	0
T7	Pared frontal media (I)	0	0
T9	Fondo frontal izquierdo, cercano al medidor de presión (I)	0	0
T10	Fondo salida del producto, junto al agitador.	0	0
T11	Lado posterior medio (I)	0	0
T12	Llave de toma de muestra (I)	0	0
T15	Orificio de recirculación de caída del producto, cubierta superior lado izquierdo cerca a la tapa del reactor (I)	0	0
CABINA ESTÉRIL			
T17	Pared posterior alta, vista a la Bottelpack frente a la tapa del reactor.	0	0
T22	Ventana 1 de cristal, junto a la puerta de ingreso vista a empaque.	0	0
T25	Pared superior derecha alta junto a las gradas y puerta de ingreso.	0	0

FUENTE: Ginsberg S.A. Quito

ELABORADO POR: Mayra Shagñay

Discusión

Se reportaron cero crecimientos en microbiología, esto se debe a la esterilización (20 x 20 psi.) por 20 minutos realizada en el REACTOR ACINDEC antes de la toma de las muestras en los puntos críticos para TOC y después de la desinfección con alcohol de la cabina Estéril, razón por la cual contrarresta el crecimiento microbiano.

En la **tabla 3-10** se detalla cero en crecimiento microbiológico luego de la limpieza del REACTOR ACINDEC y CABINA ESTÉRIL con especificación USP para aerobios ≤ 100 UFC, hongos y levaduras ≤ 10 UFC, cabe recalcar que los puntos críticos de muestreo se tomaron en base a las necesidades de la empresa, y relacionados con el contacto directo al producto y tamaño.

La farmacopea es una guía de trabajo en la empresa donde el Departamento de Control de Calidad área de microbiología reduce los valores de aceptación para hongos y levaduras, siendo inferior a lo especificado a la USP.

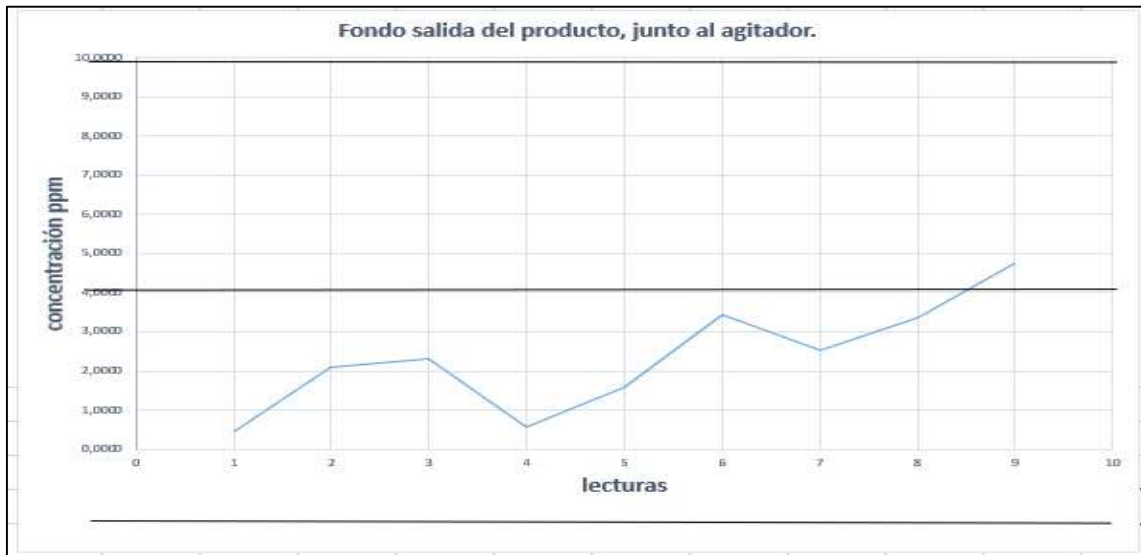
Se realiza la comparación de los resultados con la especificación de la USP 38 y se determina como CUMPLE o NO CUMPLE en su reporte.

CARTAS DE CONTROL puntos muestreo para TOC.

Se realizaron cartas de control al azar para diferentes puntos de muestreos tanto del REACTOR ACINDEC y CABINA ESTÉRIL, el mismo que se sujeta a un análisis descriptivo de implementar o descartar acciones preventivas o correctivas en cada limpieza realizada.

REACTOR ACINDEC

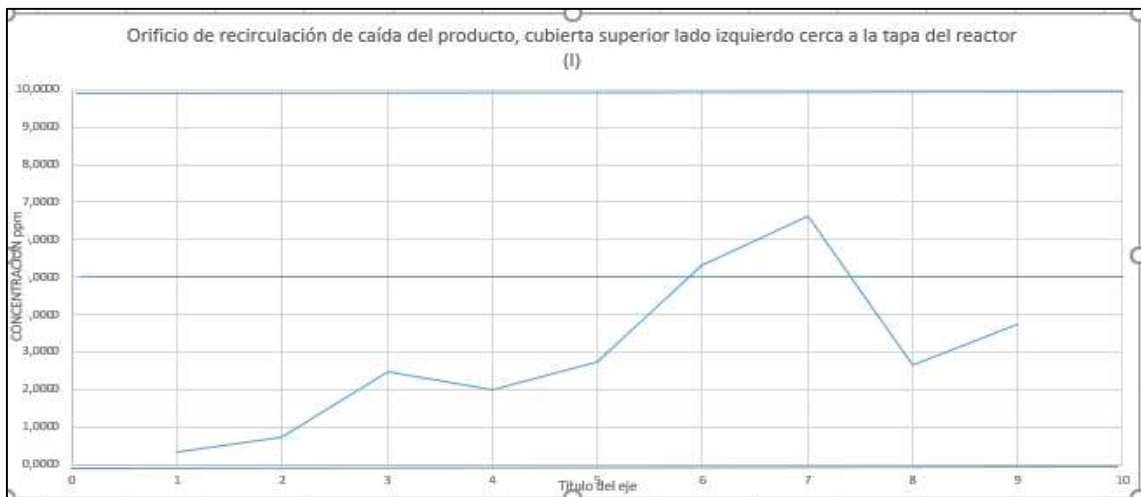
Gráfica a) Fondo salida del producto, junto al agitador (I), (T10).



FUENTE: Ginsberg S.A. Quito

ELABORADO POR: Mayra Shagñay

Gráfica b) Orificio de recirculación de caída del producto, cubierta superior lado izquierdo cerca a la tapa del reactor (I) (T15).

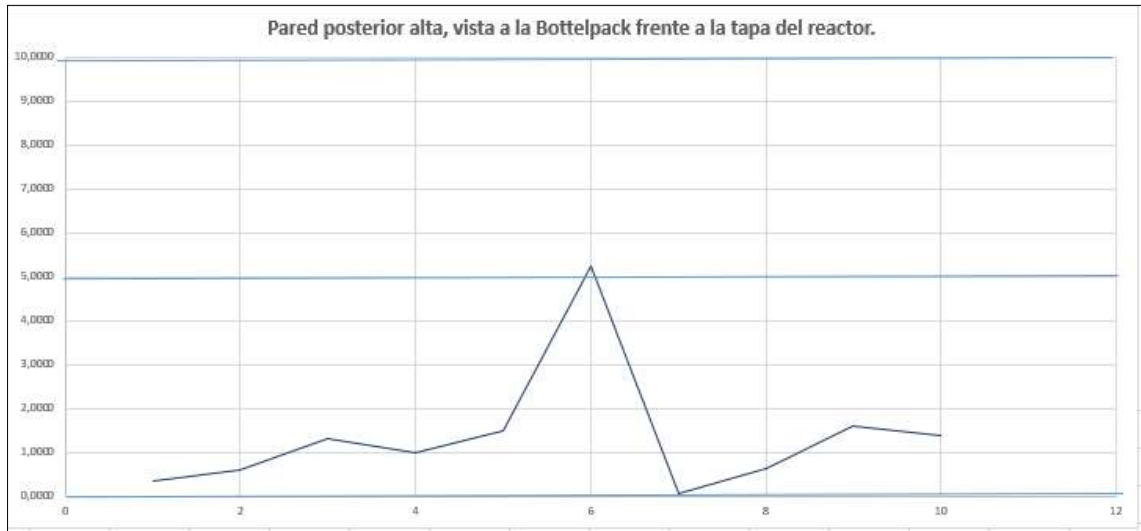


FUENTE: Ginsberg S.A. Quito

ELABORADO POR: Mayra Shagñay

CABINA ESTÉRIL

Gráfica 1. Pared posterior alta, vista a la Bottelpack frente a la tapa del reactor (T17).



FUENTE: Ginsberg S.A. Quito

ELABORADO POR: Mayra Shagñay

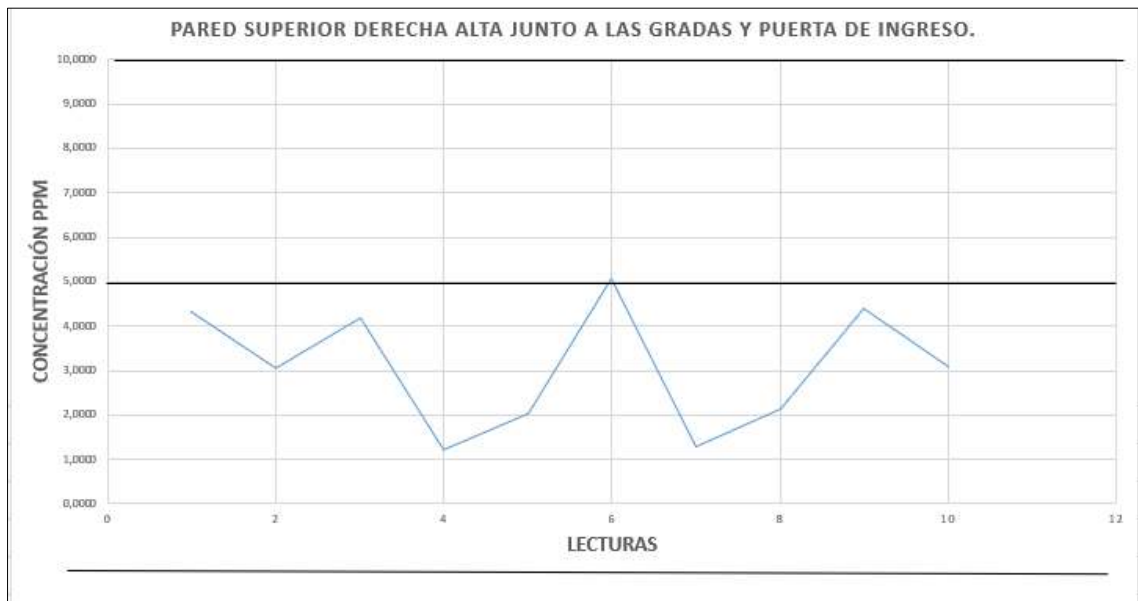
Gráfica 2. Ventana 1 de cristal, junto a la puerta de ingreso vista al empaque (T22).



FUENTE: Ginsberg S.A. Quito

ELABORADO POR: Mayra Shagñay

Gráfica 3. Pared superior derecha alta junto a las gradas y puerta de ingreso (T25).



FUENTE: Ginsberg S.A. Quito

ELABORADO POR: Mayra Shagñay

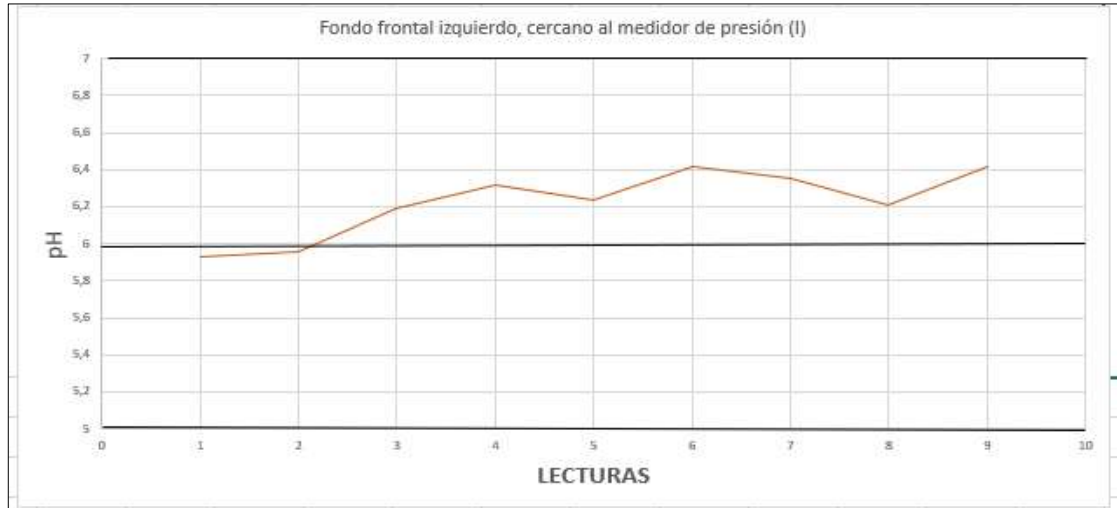
Dicusión

Las cartas de control como una herramienta estadística que sirve para detectar la variabilidad que ocurre durante el proceso, indispensable para visualizar, detectar prevenir o corregir el comportamiento en el mismo, permitiendo la mejora continua, los valores en los puntos criticos se mantienen estables, es decir, entre más cercano se encuentre al límite inferior a CERO su concentracion en ppm es aceptable, donde los residuos de detergente son mínimos y no afectan o dañan la calidad del lote a producirse.

Ademas, ayuda a controlar e implementar acciones preventivas y correctivas en caso de ser necesario.

CARTAS DE CONTROL de pH tomadas durante el MUESTREO DEL REACTOR ACINDE DE 15000 L.

Gráfica A. Fondo frontal izquierdo, cercano al medidor de presión (I), (T9).



FUENTE: Ginsberg S.A. Quito

ELABORADO POR: Mayra Shagñay

Gráfica B. orificio de recirculación de caída del producto, cubierta superior lado izquierdo cerca a la tapa del reactor (I) (T15).

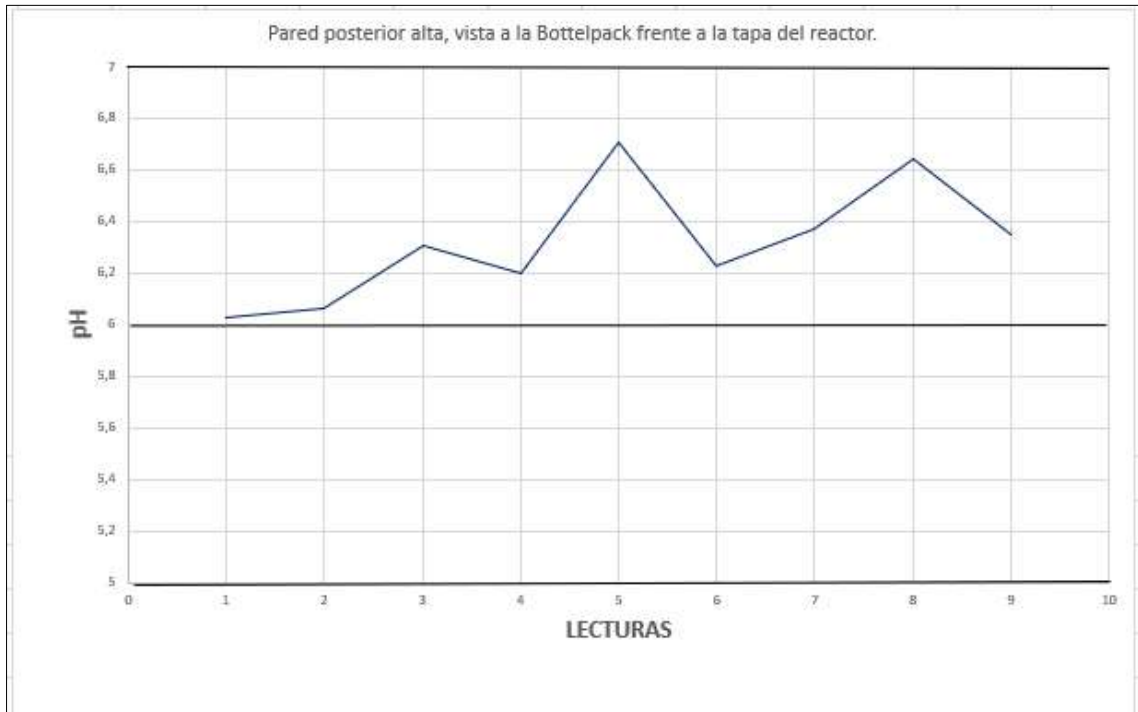


FUENTE: Ginsberg S.A. Quito

ELABORADO POR: Mayra Shagñay

CARTAS DE CONTROL del pH obtenido del MUESTREO DE LA CABINA ESTÉRIL

Gráfica 1. Pared posterior alta, vista a la Bottelpack frente a la tapa del reactor (T17).



FUENTE: Ginsberg S.A. Quito

ELABORADO POR: Mayra Shagñay

Gráfica 2. Ventana 1 de cristal, junto a la puerta de ingreso vista a empaque (T22).



FUENTE: Ginsberg S.A. Quito

ELABORADO POR: Mayra Shagñay

Discusión

La verificación de pH, mediante cartas de control permite tener una idea clara de las acciones de prevención o corrección que se deben tomar en caso de que los picos sobrepasen la especificación establecida para el control de muestras de TOC, el departamento de Validaciones referenciado en la USP establece el rango de 6-8, el mismo que sufre un reajuste de acuerdo a las condiciones presentadas en la empresa el cual queda establecida de 5 -7.

El agua químicamente pura, tiene una conductividad de 0.05 $\mu\text{S}/\text{cm.}$, este es el máximo grado de pureza que se puede obtener conocido como agua Tipo I, de acuerdo con los estándares de la American Society for Testing and Materials (ASTM). Otros parámetros que caracterizan el tipo de agua son el pH, el Carbono Orgánico Total, etc. (<https://www.madrimasd.org/blogs/remtavares/2012/07/23/131821>).

3.6. Elaboración del informe

Se desarrollo el informe correspondiente que contiene la información necesaria del proceso de limpieza realizada en el reactor ACINDEC y Cabina Estéril, que evidencia la efectividad del proceso al que se le adjunta toda la documentación como; los resultados del TOC impresos, manual de especificación del equipo, medición del pH, cronograma de limpieza y control de bitácoras, los mismos que pueden ser utilizados para los procesos pertinentes y necesarios para la empresa. Este documento fue revisado y aprobado por la jefatura de Validaciones, Control de Calidad y Dirección Técnica.

Figura 3-15. Tabla de contenidos del informe de validación de limpieza del REACTOR ACINDEC de 15000 L.

TABLA DE CONTENIDO		
1	RESUMEN	3
2	OBJETIVO	3
3	ALCANCE:	3
4	MÉTODO DE LIMPIEZA	4
5	PROCESOS DE MUESTREO	7
6	MÉTODOS DE ANÁLISIS UTILIZADOS	8
7	RESULTADOS DE LA VALIDACIÓN	8
8	DISCUSIÓN DE RESULTADOS Y CONCLUSIONES:	20
9	RECOMENDACIONES	20
10	REFERENCIAS	20
11	ANEXOS Y REGISTROS	21
12	HISTORIA - CONTROL DE CAMBIOS	21

FUENTE: Ginsberg S.A. Quito

ELABORADO POR: Mayra Shagñay

Además, cabe recalcar que por el número elevado de muestras consideradas como puntos críticos para la validación de limpieza tanto del reactor Acindec como de la Cabina estéril, no se realizó la lectura el mismo día, ya que la empresa cuenta con un equipo TOC-L SHIMADZU de lectura individualizada de aproximadamente 15 minutos por muestra (tres corridas), donde se establece los tiempos t_0 , t_1 , y t_2 de recolección y fueron conservadas en refrigeración hasta su análisis, así se garantiza que los resultados del reactor y la cabina estéril se encuentre limpia y libre de contaminantes hasta 8 horas después de su limpieza, pasado ese tiempo se recomienda una nueva sanitización del equipo para su uso.

4. CONCLUSIONES

- Se elaboro y aprobó el “PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE LIMPIEZA DEL REACTOR ACINDEC DE 15000 L” y cabina estéril, con su metodología TOC, por las jefaturas de Validaciones, Control de Calidad y Dirección Técnica, se basó en información correspondiente a la USP volumen 1,2,3 y 4, protocolos, documentos y manuales existente en la empresa, este documento se encuentra archivado en el departamento de validaciones mediante el código de identificación AC-05-03-307 y cargado en la red de GINSBERG S.A. planta Quito, **anexo #15**.
- Se establecieron 16 puntos críticos en el REACTOR ACINDEC y 10 en la CABINA ESTÉRIL de acuerdo al tamaño, dificultad de limpieza y contacto directo con el producto, los cuales fueron usados para su análisis con la metodología TOC, que permitieron el cumplimiento de las especificaciones sugeridas, establecidas en la USP 38 para el procedimiento de hisopado superficial necesario para la validación de proceso de limpieza en máquinas y cabinas.
- La curva de calibración elaborada fue adecuada para las lecturas de las muestras del REACTOR ACINDEC Y CABINA ESTÉRIL, según la especificación requerida para validar la limpieza de equipos y cabinas por hisopado superficial, asegurando que los análisis a realizar sean veraces.
- El análisis de los resultados del TOC mediante le modelo estadístico lineal establece que todos CUMPLEN el criterio de aceptación ya que presentan resultados inferiores a 10 ppm, tanto para el REACTOR ACINDEC DE 15000 L, como para la CABINA ESTÉRIL, las gráficas no sobrepasan los 5 ppm en los tres muestreos ejecutados, por lo tanto, el método empleado es válido. El análisis efectuado para trazas de detergente Extran 1 % indica que el proceso de limpieza al Reactor **ACINDEC** de 15000 L es adecuado y los resultados obtenidos en distintos tiempos garantizan que hasta la octava hora el equipo permanece limpio y apropiado para su uso.
- Los resultados microbiológicos no presentan crecimiento para hongos, levadura y bacterias aeróbicas, con valores de 0 UFC, y CUMPLE con las especificaciones establecidas por la USP 38, debido al sistema sanitización y esterilización que presenta el equipo durante 20 min después del lavado del CIP, mejorando la inocuidad del equipo.

- Se aprobó el “INFORME DE VALIDACIÓN DE LIMPIEZA DEL REACTOR ACINDEC DE 15000 L y Cabina estéril, mediante la metodología TOC, por las jefaturas de Validaciones, Control de Calidad y Dirección Técnica, donde se reporta el proceso de limpieza y resultados obtenidos por Hisopado Superficial, en el documento se establece el CUMPLIMIENTO de las especificaciones inferiores a 10 ppm de residuos de detergente EXTRAN 1 %, garantizando que el equipo y cabina están aptos para ser utilizados, el documento físico reposa en los archivos del departamento de Validaciones identificados con el código AC-05-03-INF-3011 Por lo tanto, el proceso de limpieza queda validado y apto para su empleo cuando la empresa lo amerite **anexo #16**.

5. RECOMENDACIONES

- Cuando se tomen las muestras para TOC, se debe emplear hisopos especiales ≤ 50 ppm, con la finalidad de que no interfieran con los resultados además se debe evitar el uso de alcohol durante el muestreo u otra sustancia carbonada ya que alteran los resultados proporcionando datos irreales.
- Se debe seguir el instructivo de uso y lavado de los viales para muestreo de TOC, estos deben estar limpios y secos para libres de impurezas que interfiera en los resultados.
- La curva de calibración empleada para TOC debe tener un mínimo de tres puntos, la preparación debe realizarse con agua grado reactivo $\leq 0,01$ ppm, útil para determinar la pureza de otras aguas utilizadas en la empresa como el agua MQ (≤ 0.5 ppm), y WFI (≤ 0.5 ppm) que permita observar una diferencia notoria en sus lecturas.
- Es recomendable brindar una capacitación sobre el tema de Validación, plan maestro, uso y manejo de los equipos de uso, reactivos, etc., necesarios para evitar posibles riesgos a la seguridad personal y mantener las BPM (Buenas Prácticas de Manufactura), se evita la contaminación cruzada en el área de trabajo, y la identificación de los detergentes de uso, es decir se implementan a cabalidad las BPM.
- Para la determinación de los puntos críticos de muestreo en equipos y cabinas se debe considerar la dificultad de limpieza, el tamaño del equipo y cabina, etc., de acuerdo a la complejidad se toman un mínimo de 10 muestras y sus lecturas se realizan por triplicado.

BIBLIOGRAFÍA

AGUIRRE, L. et. Al. *Validación de Métodos Analíticos y de Limpieza*. Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria. (AEFI) 3. ed. Bisbal. 2001. pp 156

AGALLOCO, J., *Points to Consider” in the Validation of Equipment Cleaning Procedures.*, 3a ed., Boston., Journal of Parenteral Science & Technology., 2001., Pp. 163-168.

ADARIS M.; LÓPEZ R.; PIERRE M, *Revista Farmacéutica-Limpieza*, **pág. 1-6**; disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/far/vol39_3_05/far10305.htm

ALBA, N., TORRES, F., *Evaluación de los desinfectantes utilizados en el Proceso de limpieza y desinfección del área de fitoterapeúticos en laboratorios PRONABELL Ltda.*, Tesis Microbiología industrial., Bogotá., Facultad de Ciencias Carrera de Microbiología Industrial Pontificia Universidad Javeriana., 2008., Pp. 15-35

ASOCIACION ESPAÑOLA DE FARMACEUTICOS DE LA INDUSTRIA. *Validación del Método de Limpieza*. Barcelona. AEFI. 1994. pp 153

CARPIUC L.; *AGUA DE USO FARMACÉUTICO. WATERFORPHARMACEUTICAL USE (WPU)*. Q.F. 2012.; Disponible en: <http://www.slideshare.net/eugeniadonoso/agua-de-uso-farmaceutico> 2013/08/15

CASTELLANOS, V. Validación del método de limpieza de la envasadora de cremas COMADIS en la empresa Ginsberg S.A. mediante el método del TOC fusión. (Tesis) (Bioq.Farmac). Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Facultad de Ciencias. Escuela de Bioquímica y Farmacia. Riobamba –Ecuador. 2012. pp: 1-53

CHEMTAB, C., *Principes généraux de la validation des procedés de Validation.*, 3a ed., Paris., STP Pharma Pratiques., 1995., Pp. 222-228.

CASTILLA L., SANTAMARINA Z., ARMAS M., GOMEZ I., *Revista cubana de Farmacia, Validación de la limpieza del reactor empleado en la preparación de medicamentos*. Disponible en:

<http://www.amro.who.int/Spanish/AD/THS/EV/bpmValidacion02.ppt> 2002/04/05

DELGADO, E., DIAZ, P., *Elaboración y documentación del programa de Limpieza y desinfección de los laboratorios del departamento de microbiología de la Pontificia Universidad Javeriana.*, Bogotá., Tesis Microbiología industrial., Facultad de Ciencias Carrera de Microbiología Industrial Pontificia Universidad Javeriana., 2006., Pp. 24-49

EDWARDS, C., *Validation of solid dosage forms.*, 6a ed., New York., Drug Development and Industrial Pharmacy., 1989., Pp. 1119- 1133.

ESPINA C., *Tratamiento de aguas, sistema de producción de agua en la Industria Farmacéutica*, disponible en:

<http://mondese-ecotec.es/wp-content/uploads/2017/03/NORMATIVAS-AGUA-PURIFICADA.pdf>

FORERO, R., PIEDRAHITA, D., *Análisis y evaluación de los procesos de Limpieza manual de equipos de manufactura en una industria nutracéutica.*, Tesis Microbiología industrial., Florida-Estados Unidos de América., Facultad de ciencias Carrera de Microbiología Industrial Pontificia Universidad Javeriana., 2008., Pp. 16-34, 38-42

GERHARD, W., *Limpieza y Desinfección en la industria alimentaria.*, Zaragoza., Editorial Acribia S.A., 2000., Pp. 4.

GUTIÉRREZ J. *validación del proceso de limpieza y sanitización de un área de envase de producción de vacunas biológicas.* Disponible en:

<https://repository.javeriana.edu.co/bitstream/handle/10554/11775/GutierrezArcilaJennyCarolina2013.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

GINSBERG ECUADOR S.A. Quito. *Instructivos de trabajo. Protocolo de Validación para Valoración de Cortipan.* 2011. Pág.;1-16.

GINSBERG ECUADOR S.A. Quito. *Instructivos de trabajo. Protocolo de Validación de Limpieza del Reactor OLSA.* AC-05-03-019-01. 2010. Pág.;1-18.

GINSBERG ECUADOR S.A. Quito. *Instructivos de trabajo. Protocolo de Muestreo Directo de la Superficie o Técnica Directa del Swab.* 2010, pág.;1-21.

GINSBERG ECUADOR S.A. Quito. *Instructivos de trabajo. Protocolo de Análisis de Muestras por TOC.* 2011.; pág. 1-13.

GINSBERG ECUADOR S.A. *Folleto Ginsberg S.A. guías, seguridad industrial y cuidados del personal.* pág.;1-35 (Documento). 2009.

INVIMA, Instituto Nacional de Vigilancia de medicamentos y Alimentos; *Auditorias y certificaciones, aseguramiento sanitario, guía validación de limpieza*, Fecha de Emisión: 13/02/2018., Disponible en: <https://www.invima.gov.co/images/stories/formatotramite/ASS-AYC-GU012.pdf>

LOPEZ A., PIERRE R., Revista Cubana de Farmacia, *Establecimiento del límite aceptable para el residuo de limpieza en los equipos de producción de la industria farmacéutica.* http://www.scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003475152005000300010&nrm=iso&lng=en200512012005/12/01

ROJAS, L. “Farmacología”. *Farmacología clínica. (En línea) 2019, 5(2) pp. 124-135.* (Consulta: 2019-03-12) Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152001000100006#cargo

ROGER W. *FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS (USP 38)*, Volumen 3, año 2015, pág.;1-3101)

SÁNCHEZ E. *VALIDACIÓN DE LA LIMPIEZA EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA.* Ed. 2012. Disponible en: <http://es.hugohosting.com/validacion-de-la-limpieza-en-la-industriafarmaceutica.html> 2018/06/18

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD OPS.; *Establecimiento, mantenimiento, limpieza y desinfección*, Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=10822%3A2015-establecimiento-mantenimiento-limpieza-desinfeccion&catid=7677%3Abpabpm&Itemid=42210&lang=es

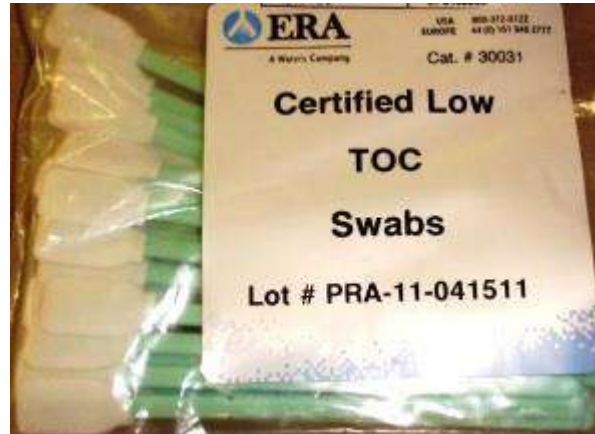
PALLOTTO S. *REACTOR QUIMICO.* 2011. Disponiblen en: <http://www.areaciencias.com/quimica/que-es-reactor-quimico.htm> 2013/09/4

**VILLA F, VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE LIMPIEZA Y TRAZAS DE CORTICOIDES
DESPUÉS DE LA ELABORACIÓN DEL PRODUCTO CORTIPAN (BETAMETASONA
SODIO FOSFATO+BETAMETASONA DIPROPIONATO) EN EL REACTOR OLSA
PCBF50 EN GINSBERG ECUADOR S.A.”ESPOCH
file:///C:/Users/User/Downloads/56T00456%20UDCTFC%20(2).pdf**

6. ANEXOS

ANEXO # 1

Hisopos de uso para TOC



ANEXO #2

Equipo de TOC-L SHIMADZU



ANEXO #3

INSPECCIÓN VISUAL DEL EQUIPO Y CABINA



ANEXO #4

EQUIPO AGUA MQ.



ANEXO #5

Viales pre-cargables de 30 ml para TOC



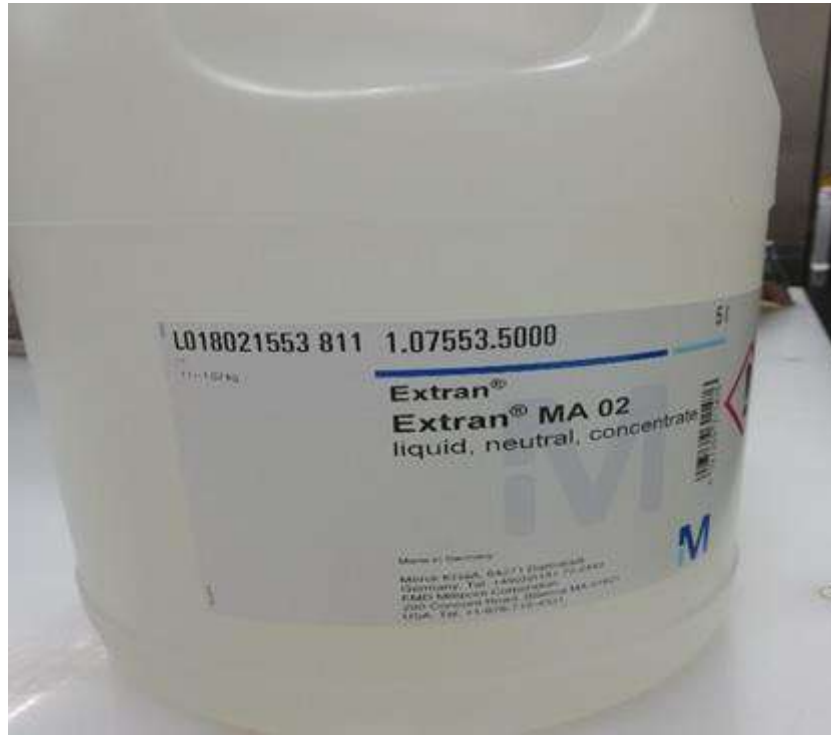
ANEXO #6

Revisión del equipo TOC y su funcionamiento



ANEXO # 7

Detergente EXTRAN 100%



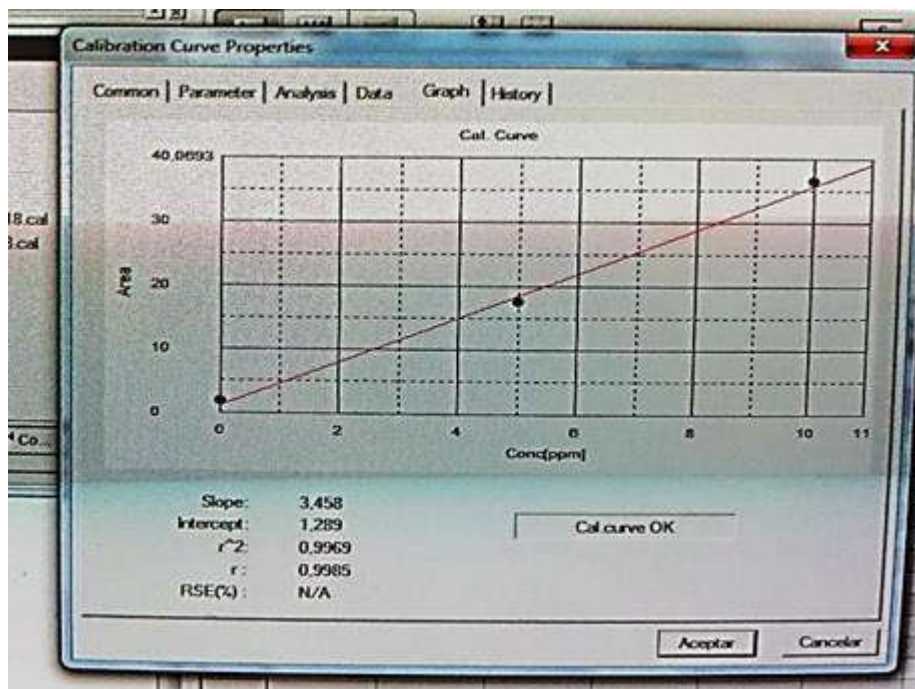
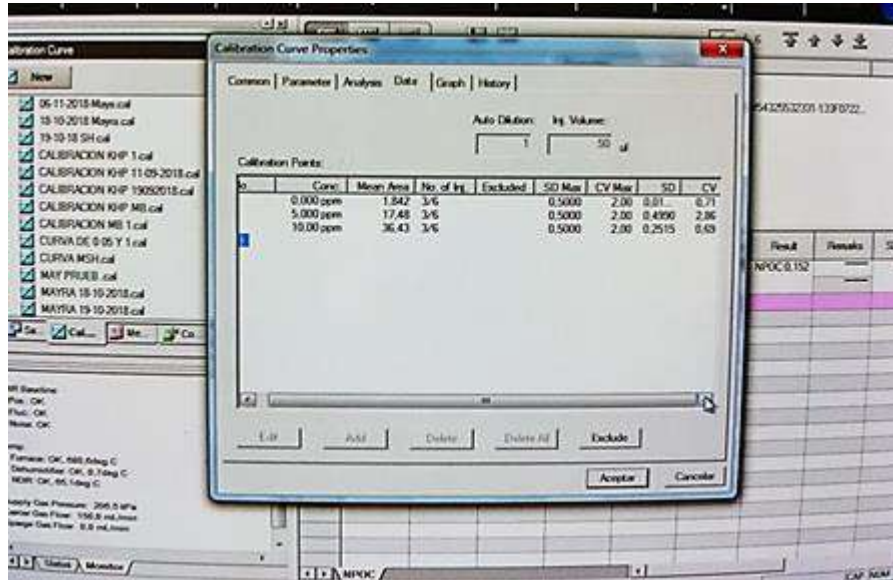
ANEXO #8

Hisopado superficial de la CABINA ESTÉRIL para TOC



ANEXO # 9

Curva de calibración sistema TOC-L SHIMADZU



ANEXO # 10

Área de hisopado superficial de 25 x 25 cm²



Área de superficie empleada para el muestreo por hisopado superficial del REACTOR y Cabina estéril.

ANEXO # 11

Toma de pH REACTOR ACINDEC de 15000 L

pH 5-7												
Fecha Muestra	UBICACIÓN	07-nov	08-nov	09-nov	15-nov	16-nov	19-nov	20-nov	21-nov	22-nov	PROMEDIO	DST
REACTOR ACINDEC												
0	BLANCO	7	7	7	7	7	7	7	7	7		
1	Lateral alto izquierdo (I)	6,14	6,37	6,38	6,19	6,41	6,23	7	5,89	6,58	6,35	0,31
2	Lateral alto derecho (I)	6,23	5,96	6,21	6,31	6,22	6,52	6,35	6,27	6,29	6,25	0,17
3	Pared media izquierdo (I)	6,05	6,29	6,1	6,28	6,52	6,13	6,59	6,58	6,86	6,38	0,28
4	Pate media derecho (I)	5,96	6,16	5,92	6,85	6,16	6,15	6,86	6,62	6,42	6,34	0,36
5	Pared baja izquierdo (I)	6,42	6,24	6,42	6,51	6,42	6,35	6,88	6,3	6,38	6,44	0,18
6	Pared baja derecho (I)	6,21	5,98	6,33	6	6,38	6,14	6,17	6,35	6,47	6,23	0,17
7	Pared frontal media (I)	6,58	6	5,98	6,12	6,14	6,43	6,62	6,4	6,25	6,28	0,24
8	Pared posterior alta (I)	6,26	6,41	6,12	6,47	6,37	6	6,41	6,34	6,88	6,36	0,25
9	Fondo frontal izquierdo, cercano al medidor de presión (I)	5,93	5,96	6,19	6,32	6,24	6,42	6,35	6,21	6,42	6,23	0,18
10	Fondo salida del producto, junto al agitador.	6,08	6,02	6,2	6,37	6,36	6,13	6,61	6,24	7	6,33	0,31
11	Lado posterior medio (I)	6,1	6,1	6,4	6,42	6,27	6,32	6,28	6	6,42	6,26	0,16
12	Llave de toma de muestra (I)	6,25	6,05	5,82	6,31	6,1	6,42	6,44	6,18	6,13	6,19	0,19
13	Tapa Reactor Externa (E)	6,21	6,25	6,26	6,16	6,42	6,53	6,69	6,47	6,4	6,38	0,17
14	Tapa Reactor interna (I)	5,49	5,99	5,91	6,37	6,61	6,13	6,42	6,4	6,37	6,19	0,34
15	Orificio de recirculación de caída del producto, cubierta superior lado izquierdo cerca a la tapa del reactor (I)	6,11	5,96	6,76	6,21	6,18	6,51	6,5	6,2	6,53	6,33	0,26
16	Pared frontal externa, sobre la llave de toma de muestra (E)	6,42	6,15	6,45	6,39	6,06	6,61	6,05	6	6,81	6,33	0,28

SUMA	164,46
PROMEC	6,33
STD	0,06

ANEXO # 12

Toma de pH CABINA ESTÉRIL


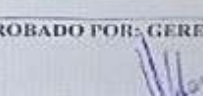
CABINA ESTÉRIL													
17	Pared posterior alta, vista a la Bottelpack frente a la tapa del reactor	6,03	6,06	6,31	6,2	6,71	6,23	6,37	6,64	6,35	6,32	0,23	
18	Ventana 4 de cristal vista a la Bottelpack.	6,28	6,15	6,12	6,23	6,29	6,42	6,56	6,78	6,13	6,33	0,22	
19	Ventana 3 de Cristal, lado posterior derecho, debajo de las gradas vista a Bottelpack.	6,18	6,36	6,12	6,34	6,56	6,31	6,68	5,91	6,46	6,32	0,23	
20	Ventana 3 de cristal lado izquierdo, debajo de las gradas vista a la Bottelpack.	6,31	6,21	6,34	6,36	6,28	6,35	6,5	6,44	6,63	6,38	0,13	
21	Ventana 4 de cristal, lado posterior derecho vista a la Bottelpack.	6,24	6,08	6,11	6,15	6,88	6,16	6,4	6,39	6,43	6,32	0,25	
22	Ventana 1 de cristal, junto a la puerta de ingreso vista a empaque.	6,13	6,39	6,29	6,38	6,19	6,6	7	6,4	6,5	6,43	0,26	
23	Ventana 2 de cristal lado derecho vista a empaque.	6,19	6,34	6,11	6,5	6,52	6,43	6,37	6,73	6,27	6,38	0,19	
24	Ventana 2 de cristal lado izquierdo vista a empaque.	6,07	6,18	6,06	6,39	6,38	6,38	6,39	6,45	6,38	6,30	0,15	
25	Pared superior derecha alta junto a las gradas y puerta de ingreso.	6,36	6,31	6,08	6,42	6,44	6,43	7	6,01	6,42	6,39	0,28	
26	Ventana 5 de Cristal lado izquierdo vista al autoclave.	6,47	6,52	6,13	6,47	6,61	6,29	6,47	6,26	6,67	6,43	0,17	

ANEXO #13

Cronograma de limpieza 2018

Ginsberg Ecuador S.A.										ANEXO		IV	
PROGRAMA DE LIMPIEZA Y DESINFECCIÓN 2017										Pág.:		1 de 1	
										POE No.:		GP-11-002-02	
ÁREA / MES	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	
LIMPIEZA Y DESINFECCIÓN DE EQUIPOS NO ESTÉRIL	TEGO 2% ETILICO NEUTRO 70%	TEGO 2% ETILICO NEUTRO 70%	SAVE 0.5% ALCOHOL ETILICO NEUTRO 70%	SAVE 0.5% ALCOHOL ETILICO NEUTRO 70%	SANIT-10 (0.6%) ETILICO NEUTRO 70%	SANIT-10 (0.6%) ETILICO NEUTRO 70%	TEGO 1% ETILICO NEUTRO 70%	TEGO 1% ETILICO NEUTRO 70%	SAVE 0.5% ALCOHOL ETILICO NEUTRO 70%	SAVE 0.5% ALCOHOL ETILICO NEUTRO 70%	SANIT-10 (0.6%) ETILICO NEUTRO 70%	SANIT-10 (0.6%) ETILICO NEUTRO 70%	
LIMPIEZA Y DESINFECCIÓN DE EQUIPOS NO ESTÉRIL	TEGO 2% ETILICO NEUTRO 70%	TEGO 2% ETILICO NEUTRO 70%	SAVE 0.5% ALCOHOL ETILICO NEUTRO 70%	SAVE 0.5% ALCOHOL ETILICO NEUTRO 70%	SANIT-10 (0.6%) ETILICO NEUTRO 70%	SANIT-10 (0.6%) ETILICO NEUTRO 70%	TEGO 2% ETILICO NEUTRO 70%	TEGO 2% ETILICO NEUTRO 70%	SAVE 0.5% ALCOHOL ETILICO NEUTRO 70%	SAVE 0.5% ALCOHOL ETILICO NEUTRO 70%	SANIT-10 (0.6%) ETILICO NEUTRO 70%	SANIT-10 (0.6%) ETILICO NEUTRO 70%	
LIMPIEZA Y DESINFECCIÓN DE EQUIPOS NO ESTÉRIL	TEGO 2% ETILICO NEUTRO 70%	TEGO 2% ETILICO NEUTRO 70%	EXTRAM / ETILICO NEUTRO 70%	EXTRAM / ETILICO NEUTRO 70%	SANIT-10 (0.6%) ALCOHOL ETILICO NEUTRO 70%	SANIT-10 (0.6%) ALCOHOL ETILICO NEUTRO 70%	SAVE 0.5% ALCOHOL ETILICO NEUTRO 70%	SAVE 0.5% ALCOHOL ETILICO NEUTRO 70%	EXTRAM / ALCOHOL ETILICO NEUTRO 70%	EXTRAM / ALCOHOL ETILICO NEUTRO 70%	SANIT-10 (0.6%) ALCOHOL ETILICO NEUTRO 70%	SANIT-10 (0.6%) ALCOHOL ETILICO NEUTRO 70%	
LIMPIEZA Y DESINFECCIÓN DE EQUIPOS DEL ÁREA ESTÉRIL	SAVE 0.5% ALCOHOL ETILICO NEUTRO 70%	SAVE 0.5% ALCOHOL ETILICO NEUTRO 70%	EXTRAM / GLUTARALDEHIDO 2%	EXTRAM / GLUTARALDEHIDO 2%	SANIT-10 (0.6%) ALCOHOL ETILICO NEUTRO 70%	SANIT-10 (0.6%) ALCOHOL ETILICO NEUTRO 70%	SAVE 0.5% GLUTARALDEHIDO 2%	SAVE 0.5% GLUTARALDEHIDO 2%	EXTRAM / ALCOHOL ETILICO NEUTRO 70%	EXTRAM / ALCOHOL ETILICO NEUTRO 70%	SANIT-10 (0.6%) GLUTARALDEHIDO 2%	SANIT-10 (0.6%) GLUTARALDEHIDO 2%	

NOTA: Durante el período estipulado de uso, pueden validarse otros desinfectantes e incluirlos en el cronograma

ELABORADO POR: JEFE DE PRODUCCIÓN 	REVISADO POR ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD 	APROBADO POR: DIRECCIÓN TÉCNICA 	APROBADO POR: GERENTE GENERAL 
FECHA: 03-01-2017	FECHA: 03-01-2017	FECHA: 03-01-2017	FECHA: 03-01-2017

ANEXO #14

Bitácora del TOC

BITÁCORA DE USO Y VERIFICACIÓN DE TOC MARCA SHIMAZZU											
FECHA	PRODUCTO	LOTE	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO	REACTIVOS				REALIZADO	REVISADO	OBSERVACIONES
					NOMBRE	PESO	VOLUMEN	VERIFICACIÓN			
07-11-2018	Análisis T9	-	Inyección (3) ≤ 10 ppm	(0.7301 ppm) Volumen 30 mL	HCl IN 3%	-	50 µL	Comple	<i>[Signature]</i>	<i>[Signature]</i>	-
07-11-2018	Análisis T10	-	Inyección (3) ≤ 10 ppm	(0.5514 ppm) Volumen 30 mL	HCl IN 3%	-	50 µL	Comple	<i>[Signature]</i>	<i>[Signature]</i>	-
07-11-2018	Análisis T11	-	Inyección (3) ≤ 10 ppm	(0.573 ppm) Volumen 30 mL	HCl IN 3%	-	50 µL	Comple	<i>[Signature]</i>	<i>[Signature]</i>	-
07-11-2018	Análisis T12	-	Inyección (3) ≤ 10 ppm	(5.447 ppm) Volumen 30 mL	HCl IN 3%	-	50 µL	Comple	<i>[Signature]</i>	<i>[Signature]</i>	-
07-11-2018	Análisis T13	-	Inyección (3) ≤ 10 ppm	(3.178 ppm) Volumen 30 mL	HCl IN 3%	-	50 µL	Comple	<i>[Signature]</i>	<i>[Signature]</i>	-
07-11-2018	Análisis T14	-	Inyección (3) ≤ 10 ppm	(0.7907 ppm) Volumen 30 mL	HCl IN 3%	-	50 µL	Comple	<i>[Signature]</i>	<i>[Signature]</i>	-
07-11-2018	Análisis T15	-	Inyección (3) ≤ 10 ppm	(0.4316 ppm) Volumen 30 mL	HCl IN 3%	-	50 µL	Comple	<i>[Signature]</i>	<i>[Signature]</i>	-
07-11-2018	Análisis T16	-	Inyección (3) ≤ 10 ppm	(0.9623 ppm) Volumen 30 mL	HCl IN 3%	-	50 µL	Comple	<i>[Signature]</i>	<i>[Signature]</i>	-
07-11-2018	Análisis T17	-	Inyección (3) ≤ 10 ppm	(0.4476 ppm) Volumen 30 mL	HCl - IN 3%	-	50 µL	Comple	<i>[Signature]</i>	<i>[Signature]</i>	-
07-11-2018	Análisis T18	-	Inyección (3) ≤ 10 ppm	(2.373 ppm) Volumen 30 mL	HCl - IN 3%	-	50 µL	Comple	<i>[Signature]</i>	<i>[Signature]</i>	-

ANEXO #15

Protocolo de VALIDACIÓN DEL REACTOR ACINDEC DE 15000 L

Protocolo de Validación		Pág.:	1 de 24
Dpto.:	CONTROL DE CALIDAD	Anexos:	1
Área:	VALIDACIONES	Vigencia:	08-2018
Tema:	PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE LIMPIEZA DEL REACTOR ACINDEC DE 15000 L	Próxima Rev.:	N/A
		Reemplaza a:	NUEVO

Preparado por: Mayra Shagñay
TESISTA

13-08-2018
Fecha


Firma

Revisado por: Jhennifer Pepinosa
Jefe de Validaciones

13-08-2018
Fecha


Firma

Revisado por: Lilibeth Yánez
Jefe de control de Calidad

13-08-2018
Fecha


Firma

Aprobado por: Martha Barrera
Representante Técnica

13-08-2018
Fecha


Firma

TABLA DE CONTENIDO

1.	GENERALIDADES.....	3
2.	OBJETIVO	3
3.	ALCANCE	3
4.	RESPONSABILIDADES	3
5.	REQUERIMIENTOS	5
6.	CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS Y DESCRIPCIÓN DEL EQUIPO	6
7.	PROCEDIMIENTO DE LIMPIEZA	8
8.	DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE ANÁLISIS	11
9.	ANÁLISIS DE RESULTADOS	19
10.	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	20
11.	RESULTADOS.....	21
12.	ACCIONES CORRECTIVAS	21
13.	MEDIDAS DE SEGURIDAD Y PRECAUCIONES.....	21
14.	REFERENCIAS	22
15.	ANEXOS Y REGISTROS	22
16.	HISTORIA - CONTROL DE CAMBIOS.....	22

La documentación describe el proceso de limpieza, conjuntamente con las responsabilidades y criterios de aceptación de la Validación del Método de Limpieza por trazas para DETERGENTE EXTRAN y control microbiológico, en Ginsberg Ecuador S.A. planta Quito, luego de una producción regular, verificar que los residuos de las sustancias usadas para la limpieza y desinfección de equipos y cabinas, así como la carga microbiana se encuentren dentro de los límites de aceptación establecida.

Su objetivo será determinar la cantidad residual de detergente Extran, luego del proceso de limpieza estandarizado, mediante el análisis de trazas para detergente, y análisis microbiológico que garantice su esterilidad de equipos y cabinas en Ginsberg Ecuador S.A planta Quito, luego de una producción regular y verificar que los residuos de las sustancias usadas para la limpieza y desinfección, del equipo y cabina se encuentren dentro de los límites de aceptación.

ALCANCE: Se aplicará el detergente de limpieza usual Extran, en las superficies y máquinas de áreas productivas de GINSBERG Ecuador S.A. planta Quito, la culminación de la validación se efectuará cuando los resultados obtenidos cumplan y se mantengan dentro de los criterios de aceptación de la empresa.

REQUERIMIENTOS

Requisitos de Pre-Validación

Programas de Soporte

Programas de Apoyo de Mantenimiento Preventivo, Calibración, Entrenamiento, Calificación de Equipos, Control de Cambio deben ser efectivos para que la validación de limpieza sea considerada aceptable. Debe existir documentación apropiada como apoyo a estas tareas.

El diseño de estudio, tipo de muestreo y requerimientos de validación especificados en el protocolo deben ser adecuados para la cabina, equipo en prueba, y debe cumplir las actuales expectativas regulatorias para la validación de proceso de limpieza.

Los resultados de análisis deberían cumplir todos los criterios de aceptación definidos en este protocolo.

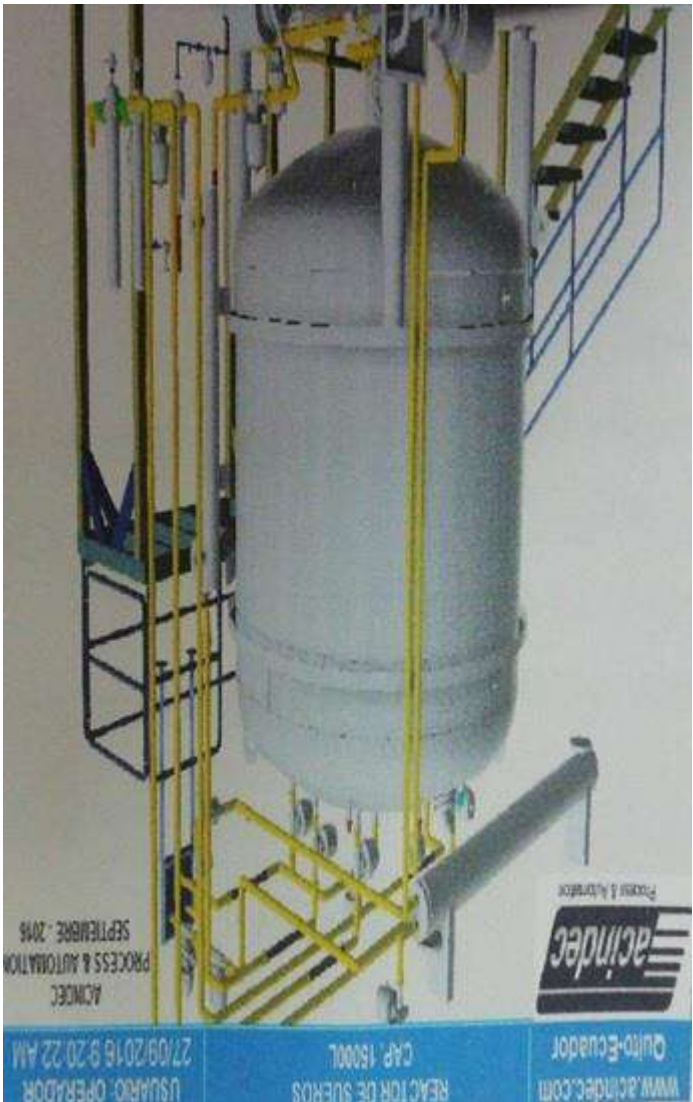
Nota: La estrategia de Validación de Limpieza debería ser determinada en conjunto con la Validación de Proceso.

CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS Y DESCRIPCIÓN DEL EQUIPO

En la presente tabla se detalla las descripciones técnicas del Reactor, ubicados en el Área de producción (área estéril) de Ginsberg Ecuador planta Quito.

CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS DEL EQUIPO.

Tabla 1. REACTOR DE PREPARACIÓN DE SUEROS

Nombre	REACTOR FARMACÉUTICO CAP. 15000L	
Modelo	ACINDEC	
Año de adquisición	2017	
Presión de diseño /vacio	43.5 psig.	
Temperatura de diseño	140 °C	
Presión de operación	29 psig/VACUUM.	
Dimensiones	2985 mm ID x 4500 mm	
Temperatura de operación	140 °C	
Peso vacio	4000 Kg	
Capacidad nominal	15000L	
Norma de diseño	ASME SECCION VII DIV. 1/ASME BPE/ED.	
Prueba hidrostática	56.6 psig.	
BOMBAS		
Bombas centrifugas LKH Ultrapure alfa Ginsberg Ecuador S.A. laval.	Potencia: 2.5 kW. Frecuencia: 60 HZ.	
Bombas centrifugas LKH PRIME Ultrapure alfa	Potencia: 2.9 kW. Frecuencia: 60 HZ.	

laval.	
Motor de bomba ABB	Tensión: < 1000 V Potencia: max. 1000 Kw
INTERCAMBIADORES DE CALORES	
Intercambiador de calor tubular DTS HEAT EXCHANGER FLOW ARRE INOX.	Temperatura de diseño: 175 °C Presión de diseño: 8 bar Fluido: agua / vapor
VÁLVULAS	
Válvula de diafragma manual alfa laval.	Presión máx.: 10 bar.
Válvula de diafragma actuada alfa laval.	Presión máx.: 10 bar. Temperatura máx. de fluido: 50 °C
Válvula de control de asiento inclinado actuada BURKERT tipo 2300.	Presión máx.: 16 bar.
TRANSMISOR DE PRESIÓN	
Transmisor de presión ANDRESS HAUSER.	Rango de presión: 40 – 500 bar.
TRAMPA DE VAPOR	
Trampa de vapor SPIRAX SARCO	Presión máx.: 19 bar. Temperatura máx.: 300 °C
TRANSMISOR DE TEMPERATURA	
Transmisor de	Rango de temperatura: 0 a 150 °C



temperatura laval	alfa	Longitud de bulbo: 50 mm Diámetro de bulbo: 4 mm
Transmisor temperatura ADDRESS HAUSER.	de	Rango de temperatura: -50 a 150 °C
MANÓMETROS		
Manómetro laval	alfa	Presión máx.: 10 bar. Dial: 100 mm Conexión: Posterior
Manómetro CHICAGO STAINLESS EQUIPMENT		Presión máx.: 10 bar Líquido de llenado: Glicerina Dial: 90 mm Conexión: Inferior

PROCEDIMIENTO DE LIMPIEZA

Los lineamientos generales de limpieza se ejecutan conforme se indica en el POE de Limpieza y Sanitización de máquinas y Cabinas de Producción PR-15-009-03.

Reactivos, materiales de limpieza, áreas y equipos usados.

- Agua Tipo I
- Detergente Extran
- Desinfectante Alcohol etílico neutro 70%
- Etiquetas de equipo limpio
- Etiquetas de área limpia
- Reactor ACINDEC (Cap.15000 L)
- Cabina de área estéril
- Paños que no desprendan pelusa

SISTEMA CIP

Este equipo posee el sistema CIP (clean in place) como equipo adicional donde el propio sistema tiene la capacidad de efectuar un proceso de limpieza por sí solo, ingresando las condiciones en el LED de control.

El proceso de limpieza tiene dos pasos:

1. **Limpieza del sistema CIP:** mediante monitoreo en el panel de control LED se programa la limpieza del REACTOR, el detergente EXTRAN se prepara 1 L en 100 L de agua WFI en un tanque de 120 L especial para la limpieza, este proceso recircula el detergente durante 15 minutos.
2. **Lavados y enjuagues del Reactor mediante el sistema CIP:** se programa la limpieza en el panel de control LED, opción LIMPIEZA DEL REACTOR y opción ENJUAGES se coloca el número de ciclos que se requiera para la limpieza del equipo. (5 ciclos)

La concentración del detergente que debe usarse es al 1%.

Un ciclo contiene los siguientes parámetros:

- Tiempo prelavado: 20 minutos, cantidad de agua empleada 1875 L (3 veces)
- Tiempo de ingreso de detergente: 15 minutos, cantidad de agua para lavado 5000 L.
- Tiempo de circulación del agua: 20 minutos
- Drenaje del agua de lavado: 15 minutos
- Tiempo de enjuague: 30 minutos, cantidad de agua de uso total 600 L, (5 veces)
- Tiempo drenaje del agua de enjuague: 15 minutos
- Finalmente, la Esterilización: 20 minutos pre-calentamiento y 20 minutos de esterilización propiamente dicha a 120 °C.

ACTIVACIÓN DEL CIP PARA LA LIMPIEZA DEL REACTOR DEL PANEL DE CONTROL LED.

Etapa de limpieza del reactor mediante fluido circulante.

- Selección del botón LIMPIAR.



- Pulsar STAR

- Pulsar arranque del proceso de limpieza.



- En el tablero de control (menú), seleccionar la opción limpieza con agua o detergente.
- Verificar que la conexión entre el reactor y bomba de retorno de CIP, y la conexión entre el ingreso de CIP e ingreso al reactor estén activas.



- Verificar que las válvulas estén activas, el volumen del CIP no debe ser menor a 21 Kg.



LIMPIEZA DE LA SUPERFICIE DEL REACTOR Y CABINA ESTÉRIL.

- La limpieza por fuera del equipo se realiza con paños que no desprendan pelusa y remojados en alcohol isopropílico al 70% el tiempo estimado en desinfectar la superficie del reactor y la cabina durante un tiempo de 1 hora.
- Se coloca la tarjeta de equipo limpio.
- La cantidad de detergente EXTRAN usada para limpiar la cabina es de 20 mL en 2 L agua WFI.
- La cantidad de agua usada para el enjuague de la cabina es de 2000 L.
- En caso de equipos, utensilios y/o herramientas correspondientes al área, requieran ser retirados para la limpieza, reparación o mantenimiento, tal efecto debe ser coordinado con el jefe del área de producción, quien gestionará la descontaminación de los mismos.
- La operación de lavado debe ser realizada de manera exhaustiva especialmente en los puntos de difícil acceso.
- En las piezas que poseen formas no comunes se debe recurrir a un cepillo que no desprenda ningún material extraño, hasta lavado total de dichas piezas.
- Colocar la tarjeta de equipo y cabina limpio, y llenar una vez terminado el procedimiento de limpieza.

- El proceso de limpieza se realiza inmediatamente después de cada producción de un lote de un producto, y luego el intervalo entre el proceso de limpieza de una nueva producción no debe exceder más de las 8 horas, si supera este tiempo se debe realizar una nueva sanitización.

CONTROL MICROBIOLÓGICO

Se realiza la técnica de hisopado superficial en los puntos críticos del reactor ACINDEC previamente identificados y se someten a una pre-incubación por 24 horas.

- Siembra en los medios de cultivo: El muestreo del equipo por medio de hisopado en solución salina, se siembra en el agar TSA para bacterias aeróbicas, a la cual se la mantiene en incubación a 30-35 °C de 1 a 2 días.
- En hongos y levaduras: Se realiza el muestreo mediante hisopado en solución salina, en el medio de SAB, se mantiene en incubación por 5 a 7 días, a temperatura de 20 a 25 °C.

Análisis microbiológico

Medio bacterias aeróbicas: Agar Soja Trypticase (TSA) durante 24 – 48 horas.

Medio Hongos y Levaduras: Agar Sabouraud Dextrosa (SAB) por 5 a 7 días.

El resultado se expresa en:

$$\text{UFC} / 100 \text{ cm}^2$$

Donde:

UFC = Unidades Formadoras de Colonias

7. DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE ANÁLISIS

Definiciones y Generalidades

- Hisopado: método de muestreo utilizando hisopos especiales de poliéster que presente un bajo nivel de carbono orgánico total con el fin de analizar la presencia o no, de material adherido soluble e insoluble de detergente.
- TOC: Equipo de determinación de carbono Orgánico Total-Fusión.

- Puntos críticos de limpieza: puntos designados en el equipo a muestrear, de difícil acceso y/o eliminación de residuos.

8. Requerimientos Generales

- Definir previamente a la iniciación de las actividades de validación, los puntos de muestreo para la máquina y área, especificando los puntos críticos.
- Identificar parámetros críticos como: concentración de las soluciones de limpieza, condiciones de secado y almacenamiento de los equipos.
- Estandarizar factores y parámetros que pueden afectar la cuantificación analítica del método, estos pueden ser: forma de muestreo, área de muestreo, solución de enjuague.

9. Descripción del método y desarrollo de las pruebas

Materiales:

- Equipo de determinación de Carbono Orgánico Total.
- Hisopos especiales de poliéster (swabs Texwipe®).
- Equipo de protección personal.
- Viales prelavados para uso de TOC < 0,05ppm.
- Agua tipo reactivo con baja conductividad no mayor a 3 μ S y con bajo nivel de carbono orgánico total < 0,100 ppmC.
- Etiquetas de identificación de muestreo.
- Establecer para cada máquina los puntos críticos de limpieza, considerando la dificultad de acceso, la dificultad de limpieza, la complejidad de ensamblaje de los equipos.

Muestreo de superficies por hisopado

- Realizar el muestreo en los puntos críticos definidos para cada equipo.
- El área de muestreo debe abarcar aproximadamente 25 cm², siguiendo el esquema de hisopado (Figura.1).
- Utilizar un hisopo (swabs Texwipe®) nuevo y especial de poliéster para cada punto durante el muestreo.

Para la validación de limpieza de Reactor y Cabina se realizará tres limpiezas consecutivas y por cada limpieza se considera 3 muestreos en los siguientes tiempos:

t₀: después de la limpieza.

t₁: después de tres horas de realizada la limpieza.

t₂: ocho horas después de realizada la limpieza.

Con estos tres tiempos se podrá garantizar que hasta la octava hora después de realizada la limpieza y sanitización del REACTOR se encuentra limpio y libre de contaminación microbiana.

Nota: El muestreo se realizará en los tiempos establecidos para t_0 , t_1 y t_2 , considerando que el número de muestras a tomarse es representativo, se procederá a mantenerlas en refrigeración hasta realizar sus lecturas correspondientes en el equipo TOC-L SHIMADZU, pues el mismo cuenta con un sistema individualizado de lecturas de aproximadamente 15 minutos por muestra.

PASOS PARA LA RECOLECCIÓN DE MUESTRAS POR HISOPADO SUPERFICIAL PARA TOC EN VIALES PRECARGABLES PARA EL REACTOR Y CABINA ESTÉRIL:

1. Retire la tapa del frasco
2. Sumerja el hisopo en la solución aprox. 35 mL (agua tipo reactivo para determinación de TOC (conductividad $< 1,3 \mu\text{S}$, $\text{TOC} < 0,100 \text{ ppmC}$).
3. Realizar el muestreo (en cada punto designado), siguiendo el esquema de hisopado una sola vez.

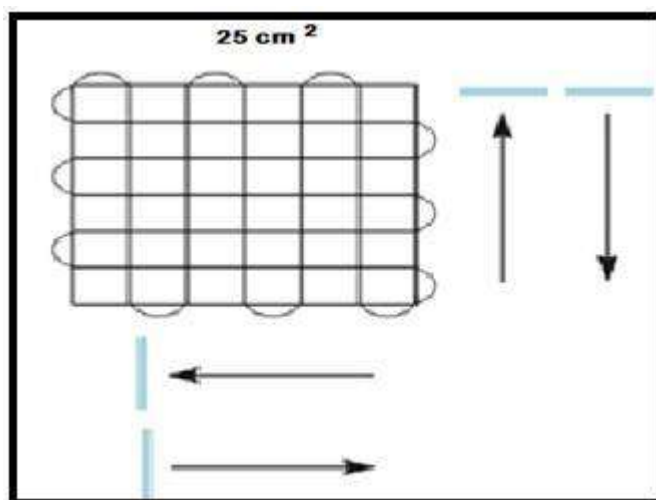


Figura 2 Esquema de Hisopado

4. Evite tocar la cabeza del hisopo y coloque en forma inclinada en el vial prelavado que contenga unos 35 mL de agua tipo Reactivo, rompiendo la parte superior sobrante del hisopo (Figura 2).

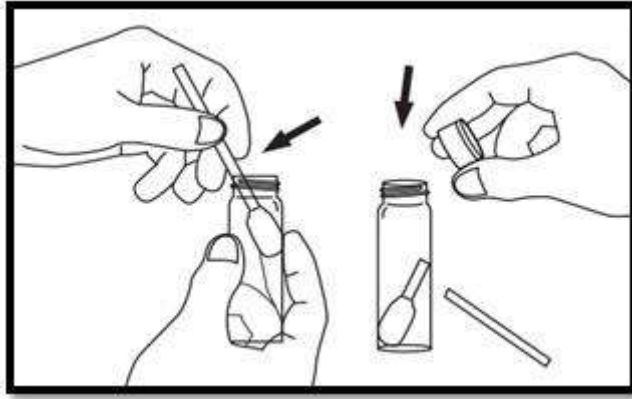




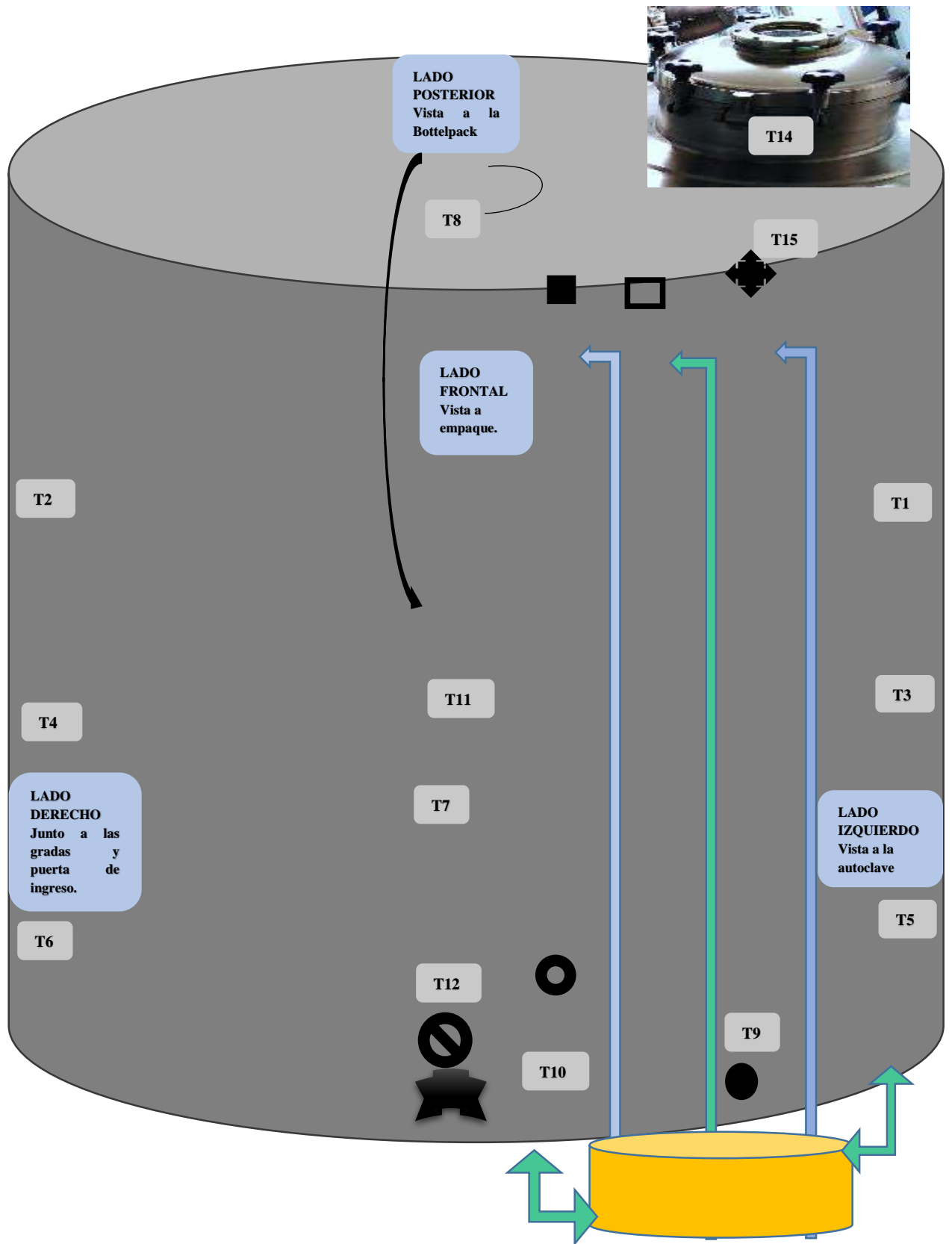
Figura 2 Recolección de muestra en viales prelavados

5. Vuelva a colocar la tapa.
6. Rotular cada frasco, especificando el lugar en el cual se tomó la muestra.
7. Transportar eficientemente las muestras al laboratorio teniendo en cuenta la mínima posibilidad de contaminación.
8. Analizar las muestras en el equipo de TOC.

Los puntos de muestreo son aquellos que se encuentran en directo contacto con el producto y los de difícil acceso. A continuación, se indican los puntos de muestreo de la máquina:

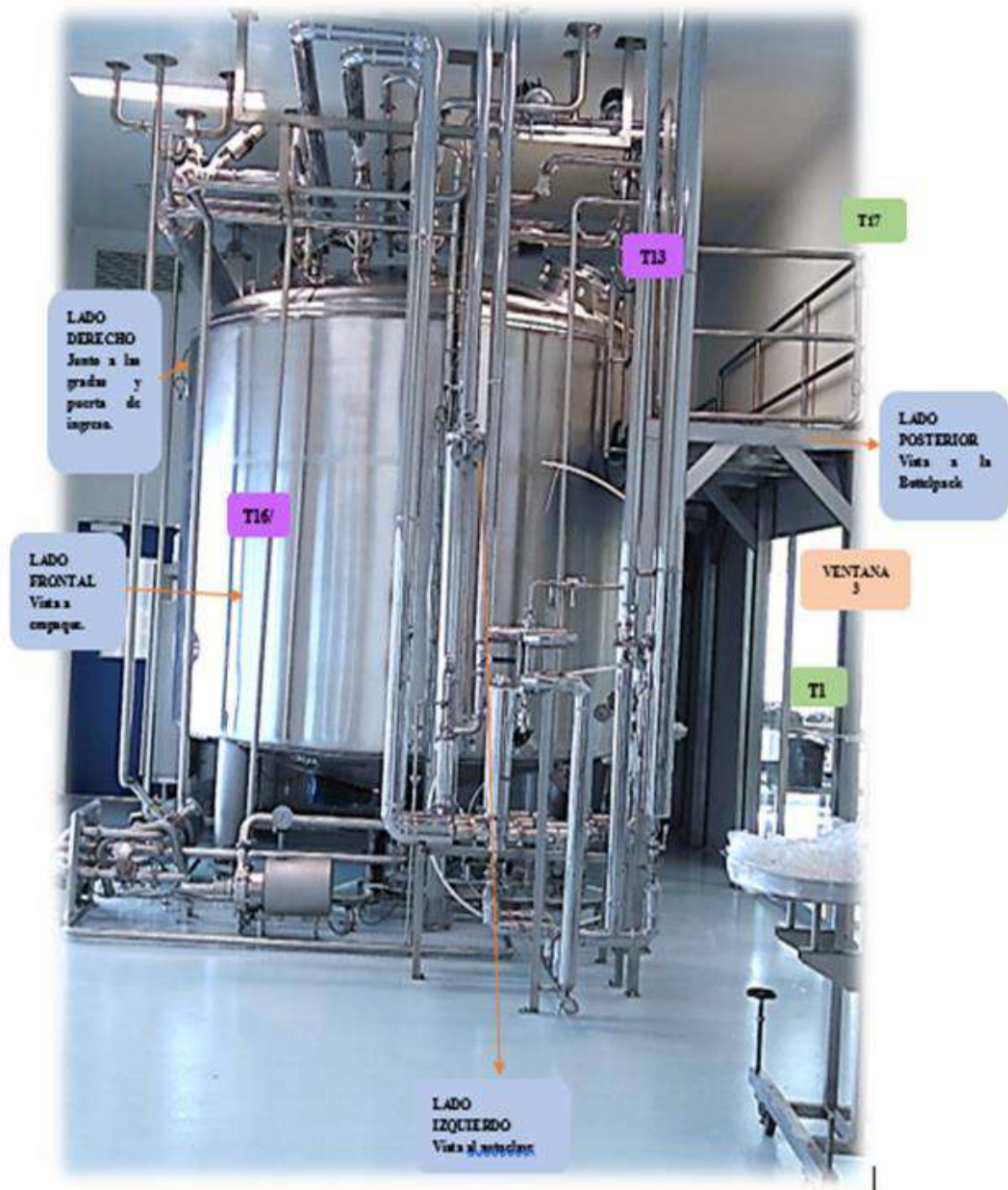
Puntos de referencia	
Puntos internos críticos del reactor (I)	
Puntos externos del reactor (E)	
Puntos críticos de la cabina	
Número de ventanas	

REACTOR ACINDEC (puntos internos)



	DESCRIPCIÓN
	Llave de toma de muestra
	Medidor de presión
	Agitador
	Orificio de recirculación de caída de producto
	Salida de producto
	Orificio de recirculación de WFI
	Orificio de recirculación del gas (esterilización)

REACTOR ACINDEC (puntos externos) Y CABINA ESTÉRIL



CABINA ESTÉRIL





10. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Análisis Químico:

11. Inspección visual: se utiliza como primer criterio

- ✓ Ausencia de residuos de producto o suciedad.
- ✓ El equipo y la cabina deben estar limpios con el último enjuague y visualmente limpio por fuera.

Si no cumple con estos requerimientos no continuar con la validación.

12. Análisis de trazas por el método TOC

- ✓ Recoger las muestras de análisis de validación de limpieza en los puntos y tiempos designados y en los respectivos viales debidamente etiquetadas.
- ✓ Para el análisis se usará como blanco el agua ultra pura de conductividad $<1 \mu\text{S}/\text{cm}$. y niveles de TOC $< 0.100 \text{ ppmC}$, usada en el enjuague de la cabina con el fin de determinar la diferencia de concentración de ppm de la misma, y poder notar la diferencia de las muestras analizadas.
- ✓ Se ultrasonan las muestras por 15 minutos como mínimo.
- ✓ Se colocará las muestras en el equipo para consecuentemente ser leídas.
- ✓ Como análisis complementario se medirá el cambio de pH presente en las muestras antes y después de la limpieza identificando la diferencia de concentración.
- ✓ Se realizará el estudio con la concentración obtenida de la resta del blanco y la muestra, para únicamente analizar el valor de concentración de carbono orgánico total del detergente Extran, para la verificación de limpieza de equipos y cabinas de producción.

13. Análisis microbiológico

- ✓ Medio bacterias aeróbicas: agar Soja Tripticasa (TSA) durante 24 - 48 horas.
- ✓ Medio Hongos y levaduras: Agar Sabouraud Dextrosa (SAB) por 5 a 7 días.
- ✓ Blanco: Agua Purificada

Los resultados se reportan para:

Bacterias $< 100 \text{ UFC} / \text{cm}^2$

Hongos $< 10 \text{ UFC} / \text{cm}^2$

Dónde

UFC = Unidades Formadoras de Colonias

14. CRITERIO DE ACEPTACIÓN

Para el análisis químico:

- Después de que se ejecuten los procedimientos de limpieza no deben existir residuos visibles. Si no cumple con estos requerimientos no continuar con la validación.
- Las trazas de residuos para el detergente Extran como agente de limpieza debe cumplir con las especificaciones preestablecidas.

El límite máximo permitido de concentración encontrada después de la limpieza de equipos y cabinas debe ser ≤ 10 ppm (USP 35)

- El no cumplimiento de los límites establecidos, durante los análisis de validación, implica una revalidación.

Para el análisis microbiológico:

Microbiológico Bacterias aeróbicas: Max 100 UFC por 100 cm²

Microbiológico Hongos y Levaduras: Max 10 UFC por 100 cm²

1. RESULTADOS

Una vez terminado el análisis, se debe elaborar un informe, se verificará el cumplimiento de los parámetros y requisitos del proceso, al cual se adjuntará los respectivos análisis realizados. Posteriormente se emitirá el Certificado de Validación.

2. ACCIONES CORRECTIVAS

Muestras químicas fuera del rango de las especificaciones

Si los resultados se encuentran fuera de los límites determinados, se informará inmediatamente al jefe de área y se tomarán acciones correctivas conjuntamente con Control de Calidad y Dirección Técnica.

Muestras microbiológicas fuera de los límites establecidos

Si los resultados obtenidos se encuentran fuera de las especificaciones permitidas, se debe informar inmediatamente al jefe de validación para tomar acciones conjuntamente con control de calidad y producción. Se deberá evaluar las posibles causas de la contaminación microbiana producidas en el reactor ACINDEC y Cabina, valores de monitoreo de aire, control microbiológico del agua empleada durante el muestreo, etc.

15. MEDIDAS DE SEGURIDAD Y PRECAUCIONES

- No usar alcohol durante el muestreo de cabina y equipo.
- Realizar la limpieza del equipo con los trajes de seguridad de estériles: mascarilla y guantes.

16. REFERENCIAS

GP-05-005-03 Plan Maestro de Validaciones

ANEXO 1

Registro de ubicación de puntos de muestreo

Reactor ACINDEC y Cabina Área Estéril

REACTOR ACINDEC			
Nº Muestra	Equipo	Ubicación	Observaciones
T1	Reactor ACINDEC	Lateral alto izquierdo (I)	_____
T2	Reactor ACINDEC	Lateral alto derecho (I)	_____
T3	Reactor ACINDEC	Pared media izquierdo (I)	_____
T4	Reactor ACINDEC	Parte media derecho (I)	_____
T5	Reactor ACINDEC	Pared baja izquierdo (I)	_____
T6	Reactor ACINDEC	Pared baja derecho (I)	_____
T7	Reactor ACINDEC	Pared frontal media (I)	_____
T8	Reactor ACINDEC	Pared posterior alta (I)	_____
T9	Reactor ACINDEC	Fondo frontal izquierdo, cercano al medidor de presión (I)	_____
T10	Reactor ACINDEC	Fondo salida del producto, junto al agitador.	_____
T11	Reactor ACINDEC	Lado posterior medio (I)	_____
T12	Reactor ACINDEC	Llave de toma de muestra (I)	_____
T13	Reactor ACINDEC	Tapa Reactor Externa (E)	_____
T14	Reactor ACINDEC	Tapa Reactor interna (I)	_____
T15	Reactor ACINDEC	Orificio de recirculación de caída del producto, cubierta superior lado izquierdo cerca a la tapa del reactor (I)	_____
T16	Reactor ACINDEC	Pared frontal externa, sobre la llave de toma de muestra (E)	_____

CABINA ESTÉRIL			
T17	Cabina Estéril	Pared posterior alta, vista a la Bottelpack frente a la tapa del reactor.	_____
T18	Cabina Estéril	Ventana 4 de cristal vista a la Bottelpack.	_____
T19	Cabina Estéril	Ventana 3 de Cristal, lado posterior derecho, debajo de las gradas vista a la Bottelpack.	_____
T20	Cabina Estéril	Ventana 3 de cristal lado izquierdo, debajo de las gradas vista a la Bottelpack.	_____
T21	Cabina Estéril	Ventana 4 de cristal, lado posterior derecho vista a la Bottelpack.	_____
T22	Cabina Estéril	Ventana 1 de cristal, junto a la puerta de ingreso vista a empaque.	_____
T23	Cabina Estéril	Ventana 2 de cristal lado derecho vista a empaque.	_____
T24	Cabina Estéril	Ventana 2 de cristal lado izquierdo vista a empaque.	_____
T25	Cabina Estéril	Pared superior derecha alta junto a las gradas y puerta de ingreso.	_____
T26	Cabina Estéril	Ventana 5 de Cristal lado izquierdo vista a la autoclave.	_____

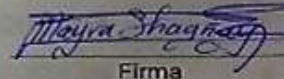
ANEXO # 16

INFORME DE VALIDACIÓN DE LIMPIEZA DEL REACTOR ACINDEC DE 15000 L

Informe de Validación		Pág.:	1 de 22
Dpto.:	CONTROL DE CALIDAD	Anexos:	5
Área:	VALIDACIONES	Vigencia:	11-2018
Tema:	INFORME DE VALIDACIÓN DE LIMPIEZA DEL REACTOR ACINDEC DE 15000 L	Próxima Rev.:	N/A
		Reemplaza a:	NUEVO

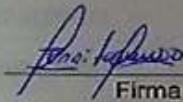
Preparado por: Mayra Shagñay
TESISTA

20-11-2018
Fecha


Firma

Revisado por: Jennifer Pepinosa
Jefe de Validaciones

20-11-2018
Fecha


Firma

Revisado por: Lilibeth Yáñez
Jefe de Control de Calidad

20-11-2018
Fecha


Firma

Aprobado por:
Martha Barrera
Representante Técnica

20-11-2018
Fecha


Firma

TABLA DE CONTENIDO

1	RESUMEN	3
2	OBJETIVO	3
3	ALCANCE:	3
4	MÉTODO DE LIMPIEZA	4
5	PROCESOS DE MUESTREO	7
6	MÉTODOS DE ANÁLISIS UTILIZADOS	8
7	RESULTADOS DE LA VALIDACIÓN	8
8	DISCUSIÓN DE RESULTADOS Y CONCLUSIONES:	20
9	RECOMENDACIONES	20
10	REFERENCIAS	20
11	ANEXOS Y REGISTROS	21
12	HISTORIA - CONTROL DE CAMBIOS	21

Se lo redacta cuando el proceso validación termina, y los resultados adquiridos en el estudio han sido tratados por un método estadístico, de lo cual se extraen las conclusiones que van a determinar si el método validado es aprobado o caso contrario se debe realizar una revalidación. Las recomendaciones para utilizar el método validado tienen que ser determinadas conjuntamente con las conclusiones, por ejemplo, recomendaciones acerca del personal que participa en el proceso de validación, etc. El informe final de validación tiene que ser aprobado por todos los que conforman aseguramiento de la calidad e incluso el gerente general de la planta si es necesario (Hidalgo A.2010); (Suing M.2008).

17. RESULTADOS DE LA VALIDACIÓN

N° PROTOCOLO DE VALIDACIÓN DE LIMPIEZA: AC-05-03-307-01

PARÁMETRO DE VALIDACIÓN	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	RESULTADO
Aspecto Visual	Visualmente Limpio	Cumple
Análisis Químico de trazas por (TOC)	< 10 ppmC	Cumple
Análisis de pH:	Neutro	Cumple
Análisis Microbiológico	Bacterias <100 UFC / 100 cm ² Hongos <10 UFC/ 100 cm ²	Cumple

El presente informe describe los resultados obtenidos en la validación del proceso de limpieza realizado en la cabina y la máquina del área de producción. Se realizaron análisis de trazas totales.

El análisis por el método TOC permitió determinar que la carga total de detergente EXTRAN es baja y cumple con criterios de aceptación menor a 10 ppm.

OBJETIVO: Demostrar que el método de limpieza usado por Ginsberg S.A. planta Quito, es adecuado para validar los residuos de detergente EXTRAN cumplen con los criterios de

aceptación, para ello seguiremos el protocolo **AC-05-03-307-01**, para asegurar que los residuos del detergente EXTRAN usado para la limpieza y desinfección de los equipos y cabinas se encuentren dentro del límite de aceptación.

Este informe se aplica a los equipos y cabinas utilizados en el área de producción de la empresa Ginsberg Ecuador S.A. planta Quito.

Los planes generales de limpieza se ejecutan conforme se indica en el Procedimiento Operativo Estándar **GP – 11 – 002 – 03**. Limpieza y Desinfección de Máquinas y Cabinas de Producción. Estimando las áreas, las máquinas, cabina y la complejidad del reactor se considera que debe tener lineamientos adicionales en el momento de realizar la limpieza, para esto se estableció un protocolo especial **AC-05-03-307-01**, en donde se describen los siguientes pasos:

Reactivos y Materiales de Limpieza

- Agua Tipo I
- Detergente Extran (1%)
- Desinfectante Alcohol etílico neutro 70%
- Etiquetas de equipo limpio
- Etiquetas de área limpia
- Reactor ACINDEC (Cap.15000 L)
- Cabina de área estéril
- Paños que no desprendan pelusa

SISTEMA CIP

Este equipo posee el sistema CIP (clean in place) como equipo adicional donde el propio sistema tiene la capacidad de efectuar un proceso de limpieza por sí solo, ingresando las condiciones en el LED de control.

El proceso de limpieza tiene dos pasos:

Limpieza del sistema CIP: mediante monitoreo en el panel de control LED se programa la limpieza del REACTOR para el detergente EXTRAN se prepara con 1L en 100 L de agua WFI en un tanque de 120 L especial para la limpieza, este proceso recircula el detergente durante 15 minutos.

Lavados y enjuagues del Reactor mediante el sistema CIP: se programa la limpieza en el panel de control LED, opción LIMPIEZA DEL REACTOR y opción

ENJUAGES se coloca el número de ciclos que se requiera para la limpieza del equipo.
(5 ciclos)

La concentración del detergente que debe usarse es al 1%.

Un ciclo contiene los siguientes parámetros:

- Tiempo prelavado: 20 minutos, cantidad de agua empleada 1875 L (3 veces)
- Tiempo de ingreso de detergente: 15 minutos, cantidad de agua para lavado 5000 L.
- Tiempo de circulación del agua: 20 minutos
- Drenaje del agua de lavado: 15 minutos
- Tiempo de enjuague: 30 minutos, cantidad de agua de uso total 600 L, (5 veces)
- Tiempo drenaje del agua de enjuague: 15 minutos
- Finalmente, la Esterilización: 20 minutos pre-calentamiento y 20 minutos de esterilización propiamente dicha a 120 °C.

ACTIVACIÓN DEL CIP PARA LA LIMPIEZA DEL REACTOR DEL PANEL DE CONTROL LED.

Etapas de limpieza del reactor mediante fluido circulante.

- Selección del botón LIMPIAR.



- Pulsar STAR
- Pulsar arranque del proceso de limpieza.



- En el tablero de control (menú), seleccionar la opción limpieza con agua o detergente.
- Verificar que la conexión entre el reactor y la bomba de retorno de CIP, y la conexión entre el ingreso de CIP e ingreso al reactor estén activas.



- Verificar que las válvulas estén activas, el volumen del CIP no debe ser menor a 21 Kg.



LIMPIEZA DE LA SUPERFICIE DEL REACTOR Y CABINA ESTÉRIL.

- La limpieza por fuera del equipo se realiza con paños que no desprendan pelusa y remojados en alcohol isopropílico al 70% el tiempo estimado en desinfectar la superficie del reactor y la cabina por un tiempo de 1 hora.
- Se coloca la tarjeta de equipo limpio.
- La cantidad de detergente EXTRAN usada para limpiar la cabina es de 20 mL en 2 L agua WFI.
- La cantidad de agua usada para el enjuague de la cabina es de 2000 L.
- En caso de equipos, utensilios y/o herramientas correspondientes al área, requieran ser retirados para la limpieza, reparación o mantenimiento, tal efecto debe ser coordinado con el jefe del área de producción, quien gestionará la descontaminación de los mismos.
- La operación de lavado debe ser realizada de manera exhaustiva especialmente en los puntos de difícil acceso.
- En las piezas que poseen formas no comunes se debe recurrir a un cepillo que no desprenda ningún material extraño, hasta lavado total de dichas piezas.
- Colocar la tarjeta de equipo y cabina limpio y llenar una vez terminado el procedimiento de limpieza.
- El proceso de limpieza se realiza inmediatamente después de cada producción de lote de un producto y luego el intervalo entre el proceso de limpieza de una nueva producción no debe ser mayor a 8 horas, si excede este tiempo se debe realizar una nueva sanitización.

CONTROL MICROBIOLÓGICO

Se realiza la técnica de hisopado superficial en los puntos críticos del reactor ACINDEC previamente identificados y se someten a una pre-incubación por 24 horas.

- Siembra en los medios de cultivo: se realiza mediante la técnica de estriado utilizando el hisopo de forma directa sobre el medio de cultivo: TSA para determinación de bacterias aeróbicas a una incubación de 30-35 °C por 24 – 48 horas y SAB para hongos y levaduras con incubación a una temperatura de 20 – 25 °C durante 5 – 7 días.

Análisis microbiológico

Medio bacterias aeróbicas: Agar Soja Trypticasa (TSA) durante 24 – 48 horas.

Medio Hongos y Levaduras: Agar Sabouraud Dextrosa (SAB) por 5 a 7 días.

El resultado se expresa en:

$$\text{UFC} / 100 \text{ cm}^2$$

Donde:

UFC = Unidades Formadoras de Colonias

18. PROCESOS DE MUESTREO

Inspección visual de la máquina y cabina.

Se verificó visualmente las partes de la máquina, las paredes y el piso de la cabina, las cuales no presentaron residuos de detergente encontrándose limpias y secas.

Para análisis químico:

- Para la validación de limpieza de Reactor y Cabina se realizará tres limpiezas consecutivas y por cada limpieza se considera 3 muestreos en los siguientes tiempos:
t₀: después de la limpieza.
t₁: después de tres horas de realizada la limpieza.
t₂: ocho horas después de realizada la limpieza.
- Se utilizó el método de hisopado superficial de muestreo para validación de limpieza descrito en el procedimiento genérico de validación.
- Se recolectó cada muestra en un vial prelavado de uso exclusivo para TOC con 30 mL de agua tipo I y se codificó el vial de acuerdo al punto de muestreo y fecha.
- Para determinar los puntos de muestreos en la cabina se consideró el tamaño y dificultad de limpieza como pared y ventanas de cristal (superior, media y baja), y para el Reactor se muestreo puntos internos y externos.

19. MÉTODOS DE ANÁLISIS UTILIZADOS

Análisis Químico: Inspección visual: Se utiliza como primer criterio

- Ausencia de residuos de detergente.
-
- El equipo debe estar seco y visualmente limpio.
- En caso de requerirlo se debe desarticular el equipo para una inspección más exhaustiva.

Si no cumple con estos requerimientos no continuar con la validación.

Análisis por el método de TOC:

- Se elabora la curva de calibración idónea para determinar Carbono Orgánico Total en las muestras, según la especificación de la USP ≤ 10 Cppm, en concentraciones de 0,000 ppm, 5 ppm y 10 ppm.
- El valor del blanco se obtiene tomando una muestra directa de agua con la que se enjuagó la cabina y el reactor en los viales para TOC.
- Se realiza el análisis de las muestras según el instructivo de trabajo para TOC-L SHIMADZU, AC-03-032-02.
- Al finalizar el análisis se debe imprimir los resultados como respaldo físico del trabajo realizado para su respectiva aprobación.
- Como análisis complementario se mide el cambio de pH presente en las muestras después de la limpieza permitiendo identificar la diferencia de concentración.
(Anexo 2)

20. RESULTADOS DE LA VALIDACIÓN

Se muestran en la siguiente tabla:

(T): TOMA DE MUESTRA

(I): INTERNA

(E): EXTERNA

PRIMERA LIMPIEZA DEL REACTOR ACINDEC (07-11-2018).
Primer muestreo t_0 : (8:30 a.m.)

Segundo muestreo t_1 : (11:40 a.m.)

Tercer muestreo t_2 : (16: 35 p.m.)

Nº de muestra	UBICACIÓN Superficie Muestreada	Resultados en ppm C		
		tiempo.0	tiempo.1	tiempo.2
REACTOR ACINDEC				
T0	BLANCO	0.09963	0.2234	0.3429
T1	Lateral alto izquierdo (I)	0.7732	2.493	2.943
T2	Lateral alto derecho (I)	0.9978	2.850	2.162
T3	Pared media izquierdo (I)	0.7509	2.540	3.730
T4	Parte media derecho (I)	0.6700	1.296	1.225
T5	Pared baja izquierdo (I)	0.6743	1.342	1.626
T6	Pared baja derecho (I)	1.276	1.952	1.072
T7	Pared frontal media (I)	0.7258	1.871	1.321
T8	Pared posterior alta (I)	0.8797	1.762	0.8653
T9	Fondo frontal izquierdo, cercano al medidor de presión (I)	0.7304	1.675	1.227
T10	Fondo salida del producto, junto al agitador.	0.5514	2.333	2.647
T11	Lado posterior medio (I)	0.9573	2.529	0.9273
T12	Llave de toma de muestra (I)	5.447	5.406	1.275
T13	Tapa Reactor Externa (E)	3.198	4.706	3.936
T14	Tapa Reactor interna (I)	0.7989	1.781	0.8799
T15	Orificio de recirculación de caída del producto, cubierta superior lado izquierdo cerca a la tapa del reactor (I)	0.4316	0.9654	2.836

T16	Pared frontal externa, sobre la llave de toma de muestra (E)	0.9623	1.473	3.273
CABINA ESTÉRIL				
T17	Pared posterior alta, vista a la Bottelpack frente a la tapa del reactor.	0.4476	0.8099	1.659
T18	Ventana 4 de cristal vista a la Bottelpack.	2.554	3.693	5.332
T19	Ventana 3 de Cristal, lado posterior derecho, debajo de las gradas vista a la Bottelpack.	2.373	0.7181	3.328
T20	Ventana 3 de cristal lado izquierdo, debajo de las gradas vista a la Bottelpack.	2.219	0.8950	6.384
T21	Ventana 4 de cristal, lado posterior derecho vista a la Bottelpack.	1.102	2.060	3.363
T22	Ventana 1 de cristal, junto a la puerta de ingreso vista a empaque.	1.267	2.293	4.020
T23	Ventana 2 de cristal lado derecho vista a empaque.	1.302	1.336	2.758
T24	Ventana 2 de cristal lado izquierdo vista a empaque.	0.7049	2.854	4.348
T25	Pared superior derecha alta junto a las gradas y puerta de ingreso.	4.432	3.272	4.521
T26	Ventana 5 de Cristal lado izquierdo vista a la autoclave.	0.9807	2.342	4.226

Todos los resultados cumplen con el criterio de aceptación: Residuos <10 ppmC

SEGUNDA LIMPIEZA DEL REACTOR ACINDEC (15-11-2018).
Primer muestreo t₀: (8:35 a.m.)

Segundo muestreo t₁: (11:45 a.m.)

Tercer muestreo t₂: (16:40 p.m.)

N° de muestra	Ubicación Superficie Muestreada	Resultados en ppm C		
		tiempo.0	tiempo.1	tiempo.2
REACTOR ACINDEC				
T0	BLANCO	0.2863	0.2703	0.2064
T1	Lateral alto izquierdo (I)	1.044	1.600	6.104
T2	Lateral alto derecho (I)	0.9421	1.378	5.278
T3	Pared media izquierdo (I)	0.8078	1.376	4.841
T4	Parte media derecho (I)	0.8715	1.408	6.043
T5	Pared baja izquierdo (I)	0.8229	1.489	5.457
T6	Pared baja derecho (I)	0.8893	1.627	6.899
T7	Pared frontal media (I)	1.176	1.744	6.065
T8	Pared posterior alta (I)	0.7067	1.519	5.489
T9	Fondo frontal izquierdo, cercano al medidor de presión (I)	0.9363	2.054	4.684
T10	Fondo salida del producto, junto al agitador.	0.8644	1.853	3.643
T11	Lado posterior medio (I)	0.9379	1.718	5.824
T12	Llave de toma de muestra (I)	0.6892	1.569	5.399
T13	Tapa Reactor Externa (E)	1.121	2.052	6.673
T14	Tapa Reactor interna (I)	1.186	1.872	4.677
T15	Orificio de recirculación de caída del producto, cubierta superior lado izquierdo cerca a la tapa del reactor (I)	2.285	3.012	5.504

T16	Pared frontal externa, sobre la llave de toma de muestra (E)	0.9009	1.944	6.279
CABINA ESTÉRIL				
T17	Pared posterior alta, vista a la Bottelpack frente a la tapa del reactor.	1.287	1.775	5.443
T18	Ventana 4 de cristal vista a la Bottelpack.	1.176	2.428	6.021
T19	Ventana 3 de Cristal, lado posterior derecho, debajo de las gradas vista a la Bottelpack.	1.256	2.622	4.595
T20	Ventana 3 de cristal lado izquierdo, debajo de las gradas vista a la Bottelpack.	1.215	1.832	5.126
T21	Ventana 4 de cristal, lado posterior derecho vista a la Bottelpack.	1.283	1.938	4.907
T22	Ventana 1 de cristal, junto a la puerta de ingreso vista a empaque.	1.318	2.061	4.094
T23	Ventana 2 de cristal lado derecho vista a empaque.	1.135	1.911	5.098
T24	Ventana 2 de cristal lado izquierdo vista a empaque.	1.213	1.812	5.089
T25	Pared superior derecha alta junto a las gradas y puerta de ingreso.	1.493	2.313	5.273
T26	Ventana 5 de Cristal lado izquierdo vista a la autoclave.	1.149	2.065	6.738

Todos los resultados cumplen con el criterio de aceptación: Residuos <10 ppmC

TERCERA LIMPIEZA DEL REACTOR ACINDEC (20-11-2018).
Primer muestreo t_0 : (9:15 a.m.)

Segundo muestreo t_1 : (12:00 a.m.)

Tercer muestreo t_2 : (16:20 p.m.)

N° de muestra	Ubicación Superficie Muestreada	Resultados en ppm C		
		tiempo.0	tiempo.1	tiempo.2
REACTOR ACINDEC				
T0	BLANCO	0.2389	0.2466	0.4386
T1	Lateral alto izquierdo (I)	5.322	5.325	4.307
T2	Lateral alto derecho (I)	4.972	7.893	4.046
T3	Pared media izquierdo (I)	7.629	3.684	3.425
T4	Parte media derecho (I)	7.159	1.807	2.709
T5	Pared baja izquierdo (I)	7.493	5.260	4.458
T6	Pared baja derecho (I)	6.446	6.591	3.539
T7	Pared frontal media (I)	5.052	3.722	4.469
T8	Pared posterior alta (I)	2.138	3.385	4.542
T9	Fondo frontal izquierdo, cercano al medidor de presión (I)	4.755	1.637	4.668
T10	Fondo salida del producto, junto al agitador.	2.758	3.594	5.194
T11	Lado posterior medio (I)	3.466	4.504	6.156
T12	Llave de toma de muestra (I)	3.423	3.999	5.765
T13	Tapa Reactor Externa (E)	0.8198	1.697	2.926
T14	Tapa Reactor interna (I)	0.6662	1.653	2.297
T15	Orificio de recirculación de caída del producto, cubierta superior lado izquierdo cerca a la tapa del reactor (I)	6.874	2.899	4.177

T16	Pared frontal externa, sobre la llave de toma de muestra (E)	0,6956	1.376	2.529
CABINA ESTÉRIL				
T17	Pared posterior alta, vista a la Bottelpack frente a la tapa del reactor.	0.3217	0.8965	2.056
T18	Ventana 4 de cristal vista a la Bottelpack.	0.8904	1.935	3.244
T19	Ventana 3 de Cristal, lado posterior derecho, debajo de las gradas vista a la Bottelpack.	0.4430	2.357	4.266
T20	Ventana 3 de cristal lado izquierdo, debajo de las gradas vista a la Bottelpack.	0.6127	2.103	3.942
T21	Ventana 4 de cristal, lado posterior derecho vista a la Bottelpack.	0.5827	1.153	2.511
T22	Ventana 1 de cristal, junto a la puerta de ingreso vista a empaque.	0.8520	1.033	2.340
T23	Ventana 2 de cristal lado derecho vista a empaque.	1.101	2.145	3.519
T24	Ventana 2 de cristal lado izquierdo vista a empaque.	1.033	2.291	4.187
T25	Pared superior derecha alta junto a las gradas y puerta de ingreso.	1.528	2.388	4.842
T26	Ventana 5 de Cristal lado izquierdo vista a la autoclave.	1.382	2.646	4.718

Todos los resultados cumplen con el criterio de aceptación: Residuos <10 ppmC

1.1 Para análisis microbiológico:

Se estableció los puntos críticos principales de acuerdo a las zonas de mayor contacto con el producto en el reactor y cabina, y la dificultad de acceso de limpieza.

PRIMERA LIMPIEZA DEL REACTOR ACINDEC (07-11-2018).

Primer muestreo t_0 : (8:30 a.m.)

Segundo muestreo t_1 : (11:40 a.m.)

Tercer muestreo t_2 : (16: 35 p.m.)

N° de Muestra	Superficie Muestreada	UFC/100 cm ²	
		Bacterias (Max:100 UFC/cm ²)	Hongos y levaduras (Max:10 UFC/cm ²)
REACTOR ACINDEC			
T3	Pared media izquierdo (I)	0	0
T5	Pared baja izquierdo (I)	0	0
T6	Pared baja derecho (I)	0	0
T7	Pared frontal media (I)	0	0
T9	Fondo frontal izquierdo, cercano al medidor de presión (I)	0	0
T10	Fondo salida del producto, junto al agitador.	0	0
T11	Lado posterior medio (I)	0	0
T12	Llave de toma de muestra (I)	0	0
T15	Orificio de recirculación de caída del producto, cubierta superior lado izquierdo cerca a la tapa del reactor (I)	0	0
CABINA ESTÉRIL			
T17	Pared posterior alta, vista a la Bottelpack frente a la tapa del reactor.	0	0
T22	Ventana 1 de cristal, junto a la	0	0

	puerta de ingreso vista a empaque.		
T25	Pared superior derecha alta junto a las gradas y puerta de ingreso.	0	0

SEGUNDA LIMPIEZA DEL REACTOR ACINDEC (15-11-2018).

Primer muestreo t₀: (8:35 a.m.)

Segundo muestreo t₁: (11:45 a.m.)

Tercer muestreo t₂: (16:40 p.m.)

N° de Muestra	Superficie Muestreada	UFC/100 cm ²	
		Bacterias (Max:100 UFC/cm ²)	Hongos y levaduras (Max:10 UFC/cm ²)
REACTOR ACINDEC			
T3	Pared media izquierdo (I)	0	0
T5	Pared baja izquierdo (I)	0	0
T6	Pared baja derecho (I)	0	0
T7	Pared frontal media (I)	0	0
T9	Fondo frontal izquierdo, cercano al medidor de presión (I)	0	0
T10	Fondo salida del producto, junto al agitador.	0	0
T11	Lado posterior medio (I)	0	0
T12	Llave de toma de muestra (I)	0	0
T15	Orificio de recirculación de caída del producto, cubierta superior lado izquierdo cerca a la tapa del reactor (I)	0	0
CABINA ESTÉRIL			
T17	Pared posterior alta, vista a la Bottelpack frente a la tapa del reactor.	0	0

T22	Ventana 1 de cristal, junto a la puerta de ingreso vista a empaque.	0	0
T25	Pared superior derecha alta junto a las gradas y puerta de ingreso.	0	0

TERCERA LIMPIEZA DEL REACTOR ACINDEC (20-11-2018).

Primer muestreo t₀: (9:15 a.m.)

Segundo muestreo t₁: (12:00 a.m.)

Tercer muestreo t₂: (16:20 p.m.)

N° de Muestra	Superficie Muestreada	UFC/100 cm ²	
		Bacterias (Max:100 UFC/cm ²)	Hongos y levaduras (Max:10 UFC/cm ²)
REACTOR ACINDEC			
T3	Pared media izquierdo (I)	0	0
T5	Pared baja izquierdo (I)	0	0
T6	Pared baja derecho (I)	0	0
T7	Pared frontal media (I)	0	0
T9	Fondo frontal izquierdo, cercano al medidor de presión (I)	0	0
T10	Fondo salida del producto, junto al agitador.	0	0
T11	Lado posterior medio (I)	0	0
T12	Llave de toma de muestra (I)	0	0
T15	Orificio de recirculación de caída del producto, cubierta superior lado izquierdo cerca a la tapa del reactor (I)	0	0
CABINA ESTÉRIL			
T17	Pared posterior alta, vista a la Bottelpack frente a la tapa del	0	0

	reactor.		
T22	Ventana 1 de cristal, junto a la puerta de ingreso vista a empaque.	0	0
T25	Pared superior derecha alta junto a las gradas y puerta de ingreso.	0	0

21. DISCUSIÓN DE RESULTADOS:

- Con los datos obtenidos se puede concluir que el proceso de limpieza con el uso de detergente EXTRAN 1%, en máquinas y cabinas para las áreas ubicadas en producción son óptimos, debido a que los resultados obtenidos de la validación de trazas de detergente EXTRAN realizadas en la Farmacéutica Ginsberg Ecuador S.A. planta Quito CUMPLEN con el criterio de aceptación, es decir se encuentran dentro de los niveles permisible según la USP 38 ≤ 10 ppm.

22. CONCLUSIONES

- Los resultados obtenidos del análisis microbiológico de las muestras recolectadas en cada limpieza del Reactor y Cabina para bacterias aeróbicas, hongos y levaduras fueron satisfactorios, ya que, no se evidenció crecimiento en ningún punto muestreado, por lo tanto, CUMPLEN con los parámetros microbiológicos establecidos por la USP 38 para bacterias aeróbicas < 100 UFC/cm² y, hongos y levaduras < 10 UFC/cm².
- El análisis efectuado para trazas de detergente Extran 1 % indica que el proceso de limpieza al Reactor ACINDEC de 15000 L es adecuado pues los resultados obtenidos a los diferentes tiempos por cada una de las 3 limpiezas consecutivas garantizan que hasta la octava hora el equipo permanece limpio y apropiado para su uso.

23. RECOMENDACIONES

- Se debe usar implementos de seguridad mencionados en protección operacional
- Evitar el contacto de las muestras con la piel u otros productos con la finalidad de reducir al máximo la contaminación.
- Evitar el uso de alcohol durante el muestreo específicamente para análisis de TOC.

24. REFERENCIAS

Título	Número de páginas
Protocolo Genérico de Validación de Limpieza	14
Limpieza y Sanitización de máquinas y cabinas de producción.	18
Plan Maestro de Validaciones.	17
Procedimiento de Validación	8