

**EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE AGENTES DE LIMPIEZA UTILIZADOS
PARA LA SANITIZACIÓN DE EQUIPO QUE SE EMPLEA EN LA
MANUFACTURA DE MEDICAMENTOS**

UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS Y HUMANIDADES

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FARMACÉUTICA

**EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE AGENTES DE LIMPIEZA UTILIZADOS
PARA LA SANITIZACIÓN DE EQUIPO QUE SE EMPLEA EN LA
MANUFACTURA DE MEDICAMENTOS**

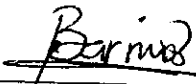
**BIBLIOTECA
DE LA
UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA**

Trabajo de investigación presentado por Kenneth David Quan Luna
para optar al grado de Licenciado en Química Farmacéutica

Guatemala

2005

Vo. Bo.

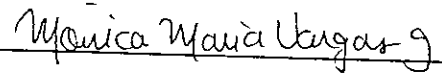
(f) 

Lda. Rita María Barrios Nájera
(Asesora)


Tribunal

(f) 

Lda. Rita María Barrios Nájera
(Asesora)

(f) 

Lda. Mónica Vargas
Coordinadora Aseguramiento de Calidad

(f) 

Lic. Enego Rolando López García
Director de Departamento de Química Farmacéutica
de la Universidad del Valle de Guatemala

Fecha de aprobación: 6 de diciembre del 2005

RESUMEN

En este trabajo de investigación se evaluaron los agentes de limpieza comúnmente empleados en la industria farmacéutica, con la finalidad de determinar qué agentes de limpieza eliminan la mayor cantidad de trazas de principio activo y residuos microbiológicos, para disminuir el riesgo de contaminación cruzada y bacteriana del equipo que se utiliza en la industria farmacéutica. Para ello fue necesario “muestrear” algunos puntos representativos o difíciles de limpiar de los equipos empleados para la manufactura de comprimidos de Pentoxifilina, posterior a la limpieza y desinfección de los mismos.

Los equipos se “muestrearon”, inmediatamente después de la sanitización de cada lote manufacturado de tabletas a base de Pentoxifilina, hasta completar un total de seis lotes. La limpieza y desinfección de los primeros tres lotes se llevó a cabo empleando un detergente líquido, alcalino, que contiene surfactantes y agentes quelantes, para uso en la industria farmacéutica y cosmética (agente de limpieza No. 1) y un desinfectante para superficies (agente de limpieza No. 2). La limpieza y desinfección de los últimos tres lotes se efectuó con un limpiador y sanitizante formulado para el control de microorganismos en superficies que tendrán contacto con alimentos (agente de limpieza No. 3) y de un agente desinfectante de áreas de trabajo pesado en la industria alimenticia, tales como cevicherías, lecherías, fábricas de bebidas, procesadoras de vegetales, rastros y otras industrias donde existen tanques, recipientes y tuberías que procesan productos de consumo humano (agente de limpieza No. 4).

A partir de los seis lotes muestreados, se encontró que al efectuar la limpieza con el agente de limpieza No. 3, éste deja 2.8 veces más trazas del principio activo en el equipo que la limpieza del mismo equipo con agente de limpieza No. 1, posterior a la manufactura de tabletas de Pentoxifilina. También se pudo determinar que la sanitización del equipo empleado para la manufactura de tabletas de Pentoxifilina con los agentes de limpieza No. 1 y 2 dejan 3.1 veces menos cantidad de Unidades Formadoras de Colonias (UFC) que la sanitización del mismo equipo con los agentes de limpieza No. 3 y 4. Con estos datos, se puede decir que los agentes de limpieza No. 1 y 2 son más eficaces para la sanitización del equipo empleado en la manufactura de tabletas de Pentoxifilina que los agentes de limpieza No. 3 y 4.

Sin embargo, se recomienda realizar la misma prueba para otros principios activos, de esta manera se puede determinar si los resultados se pueden generalizar para más principios activos.

CONTENIDO

	PÁG.
RESUMEN.....	i
LISTA DE TABLAS.....	iii
LISTA DE GRÁFICAS.....	iv
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. MARCO CONCEPTUAL.....	2
2.1 ANTECEDENTES DEL PROBLEMA.....	2
2.2 JUSTIFICACIÓN.....	3
2.3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	3
2.4 ALCANCE Y LÍMITES.....	4
III. MARCO TEÓRICO.....	5
IV. MARCO METODOLÓGICO.....	18
4.1 OBJETIVOS.....	18
4.2 HIPÓTESIS.....	18
4.3 POBLACIÓN Y MUESTRA.....	18
4.4 PROCEDIMIENTO.....	19
4.5 DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.....	20
4.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	20
V. MARCO OPERATIVO.....	21
5.1 RECÁBACION Y TRATAMIENTO DE DATOS.....	21
5.2 RECURSOS.....	22
VI. RESULTADOS.....	23
VII. DISCUSIÓN.....	33
VIII. CONCLUSIONES.....	36
IX. RECOMENDACIONES.....	37
X. BIBLIOGRAFÍA.....	38

LISTA DE TABLAS

	PÁG.
Tabla No. 1: Propiedades claves de algunos desinfectantes de uso común que ilustra su proximidad a ser un “desinfectante ideal”	15
Tabla No. 2: Condiciones cromatográficas óptimas para determinar contenido de Pentoxifilina mediante análisis HPLC.....	23
Tabla No. 3: Factor de recuperación del hisopo en superficies de acero inoxidable para el principio activo, determinado a partir de la recuperación de trazas de Pentoxifilina en placa.....	23
Tabla No. 4: Concentración de Pentoxifilina recuperada de los hisopos inertes, al añadirlos a soluciones de 320, 400 y 480 ppm del principio activo.....	23
Tabla No. 5: Agentes de limpieza empleados para llevar a cabo la sanitización de los seis diferentes lotes de Pentoxifilina.....	23
Tabla No. 6: Promedio de trazas de Pentoxifilina y microbiológicas por puntos muestreados.....	24

LISTA DE GRÁFICAS

	PÁG.
Gráfica No. 1: Promedio de las trazas de Pentoxifilina encontradas en los equipos, posterior a la limpieza de cada uno de los seis lotes examinados.....	25
Gráfica No. 2: Promedio de las trazas microbiológicas encontradas en los equipos, posterior a la limpieza de cada uno de los seis lotes examinados.....	25
Gráfica No. 3: Trazas de Pentoxifilina en el área de pesas, posterior a la limpieza de cada uno de los seis lotes.....	26
Gráfica No. 4: Trazas microbiológicas en el área de pesas, posterior a la limpieza de cada uno de los seis lotes.....	26
Gráfica No. 5: Trazas de Pentoxifilina en el mezclador Henschel, posterior a la limpieza de cada uno de los seis lotes.....	27
Gráfica No. 6: Trazas microbiológicas en el mezclador Henschel, posterior a la limpieza de cada uno de los seis lotes.....	27
Gráfica No. 7: Trazas de Pentoxifilina en el horno de cama fluida Glatt, posterior a la limpieza de cada uno de los seis lotes.....	28
Gráfica No. 8: Trazas microbiológicas en el horno de cama fluida Glatt, posterior a la limpieza de cada uno de los seis lotes.....	28
Gráfica No. 9: Trazas de Pentoxifilina en el granulador Alexander, posterior a la limpieza de cada uno de los seis lotes.....	29
Gráfica No. 10: Trazas microbiológicas en el granulador Alexander, posterior a la limpieza de cada uno de los seis lotes.....	29

Gráfica No. 11: Trazas de Pentoxifilina en el mezclador de doble cono Engelsmann, posterior a la limpieza de cada uno de los seis lotes.....	30
Gráfica No. 12: Trazas microbiológicas en el mezclador de doble cono Engelsmann, posterior a la limpieza de cada uno de los seis lotes.....	30
Gráfica No. 13: Trazas de Pentoxifilina en la tableteadora Fette, posterior a la limpieza de cada uno de los seis lotes.....	31
Gráfica No. 14: Trazas microbiológicas en la tableteadora Fette, posterior a la limpieza de cada uno de los seis lotes.....	31
Gráfica No. 15: Trazas microbiológicas en los bombos de grageado Brucks, posterior a la limpieza de cada uno de los seis lotes.....	32
Gráfica No. 16: Trazas microbiológicas en la blisteadora Uhlmann 563, posterior a la limpieza de cada uno de los seis lotes.....	32

I. INTRODUCCIÓN

Mantener la limpieza de las áreas y equipo de manufactura de medicamentos es prioritario para no comprometer la integridad del producto que se elabora. Un elemento clave para alcanzar esta meta, es la identificación de las posibles fuentes de contaminación. De esta manera se evita la introducción de contaminantes y como consecuencia, se aseguran bajos niveles de éstos. Otro elemento clave es la ejecución de un programa de control de contaminación, que se fundamenta en dos aspectos básicos: limpieza y desinfección. La limpieza es la remoción completa de residuos o polvo de la superficie utilizando detergentes, dejándolas visualmente limpias. La desinfección es el proceso por el cual los microorganismos son eliminados por biocidas o desinfectantes, reduciéndolos a niveles que no son dañinos para la salud, ni para la calidad de un bien perecedero. Al proceso de la limpieza combinada con la desinfección se le conoce como sanitización.

Para efectuar un programa efectivo de control de contaminación, existe una variedad de sustancias y técnicas accesibles. Cuando se selecciona un agente de limpieza apropiado, se debe considerar, entre otros parámetros, los estándares de limpieza del área y equipo, así como los niveles de microorganismos permitidos. La selección será apropiada solamente si, además de tener conocimiento acerca del activo, se tiene el conocimiento necesario referente a la efectividad de los agentes de limpieza que se encuentran en el mercado.

Este trabajo tiene como objetivo comparar la efectividad de un detergente y de un desinfectante denominados en esta investigación como agentes de limpieza No. 1 y 2, respectivamente, contra la efectividad de un sanitizante y de un desinfectante a los cuales se les designó el nombre de agentes de limpieza No. 3 y 4, respectivamente. Estas cuatro soluciones son empleadas para la sanitización de las áreas y equipo de la industria farmacéutica, posterior a la manufactura de cada medicamento. Con esto se espera que el consumidor de estos productos obtenga mayor información acerca de los agentes de limpieza, ayudándolo a efectuar una buena elección en el momento de adquirirlos. Para poder determinar lo anterior, se llevó a cabo la sanitización del área y equipo con los agentes analizados. Posteriormente, se muestrearon algunas partes críticas o difíciles de limpiar de las áreas de manufactura con hisopos de poliéster y cajas RODAC. Las trazas de principio activo que se adhirieron al hisopo de poliéster fueron analizadas en el cromatógrafo HPLC para determinar cuantitativamente sus niveles en el equipo. Las cajas RODAC determinaron el número de microorganismos o unidades formadoras de colonias (UFC) que se encontraron en el equipo.

II. MARCO CONCEPTUAL

2.1 ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

Desde hace mucho tiempo, elegir los agentes de limpieza apropiados para la industria farmacéutica ha sido una tarea difícil. Muchas veces, los laboratorios eligen los agentes de limpieza a utilizar como se elige un producto de la estantería de un supermercado, de manera fácilmente predecible ante un problema, o se dejan llevar por experiencias pasadas. Al no seleccionar el agente de limpieza de forma adecuada, no se toman en cuenta los siguientes aspectos:

- el impacto que tiene en el medio ambiente el químico,
- el entendimiento de la química de la limpieza y desinfección,
- eficacia del agente de limpieza,
- conformidad con los procedimientos estándares de prueba,
- control de calidad, documentación y certificación,
- salud y seguridad de los agentes,
- calificación del proveedor,
- capacidad de remoción del producto a obtener comparado con el material que se desea eliminar.

Otro aspecto importante que usualmente no se toma en cuenta al elegir un agente de limpieza al azar es que muchos de ellos poseen una mezcla de activos para dar una acción tanto desinfectante como de detergente. A pesar que los detergentes tienen pobre acción desinfectante y muchos microorganismos pueden sobrevivir y multiplicarse en ellos, se toma el riesgo que el detergente inhiba la acción del desinfectante o viceversa. Esto puede dar como resultado una mala limpieza, ya que se toma el riesgo de dejar trazas de principios activos o rastros microbiológicos, lo cual influye negativamente en la producción del próximo lote de medicamentos.

Algunos trabajos de investigación que abordan el tema de validación de procesos de limpieza en áreas y equipos utilizados para la manufactura de medicamentos en la industria farmacéutica, muestran la mala elección de un agente de limpieza. Según sus resultados, muchos de los principios activos no pudieron ser removidos del equipo y áreas de manufactura luego de la limpieza definida por el Procedimiento de Operaciones Estándar -SOP-. Ya que la validación de la limpieza en una planta farmacéutica es de vital importancia para asegurar la integridad de los medicamentos, se deben adquirir y emplear agentes de limpieza que sean eficaces y eficientes.

2.2 JUSTIFICACIÓN

El control de contaminación y procesos de limpieza es prioritario para asegurar la elaboración de productos seguros y efectivos dentro de la industria farmacéutica. Esta está obligada, no sólo por regulaciones nacionales e internacionales, sino también por el sentido común, a mantener la limpieza de salas, locales, maquinarias y equipos, de tal forma que se garantice que no existen restos de contaminantes que puedan afectar la eficacia, calidad y seguridad de los medicamentos fabricados en esas instalaciones.

Esto es especialmente importante en equipos no específicos (equipos donde se fabrican más de un producto), ya que evita la contaminación cruzada, la cual conlleva a reacciones adversas, o en casos más severos, a una intoxicación medicamentosa.

Debemos tener en cuenta que los medicamentos van a ser utilizados por personas que tienen sus defensas disminuidas, por lo que pequeñas contaminaciones pueden, por efectos sinérgicos o alérgicos, producir efectos indeseables en los enfermos que los consumen. (2)

Sin embargo, la contaminación cruzada es fácil de prevenir. Para sobrevenir este problema potencial, la limpieza es fundamental. Una variedad de desinfectantes y detergentes son aplicados para asegurar la limpieza de las áreas de producción. Sin embargo, aún luego de la aplicación de estos agentes, se generan interrogantes si el área realmente se encuentra libre de contaminación.

Para asegurar que los agentes de limpieza a elegir posean la efectividad esperada, es necesario elaborar una prueba cuantitativa de trazas en el equipo de manufactura luego de la elaboración de un producto. Utilizando una metodología en HPLC y otra empleando placas RODAC para conteo microbiológico, se demostró cuál de los agentes de limpieza utilizados en la industria farmacéutica es el más efectivo.

2.3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Tanto el detergente como el desinfectante "ideal" no existe, pues no hay detergente que elimine todos los residuos de materia prima luego de la manufactura de un producto farmacéutico, ni desinfectante que ataque a todos los microorganismos existentes. Sin embargo, sí hay agentes de limpieza más efectivos que otros. Para poder determinar lo anterior, se comparó la efectividad de dos juegos de agentes de limpieza (cada juego consta de una solución de limpieza y un desinfectante); uno de ellos está dirigida específicamente a la empresa farmacéutica, mientras el otro, está dirigido a muchas áreas, entre otros, la industria alimenticia.

2.4 ALCANCE Y LÍMITES

2.4.1 Alcance. Se analizó la efectividad de dos soluciones limpiadoras y dos agentes desinfectantes utilizados para la sanitización del área y equipo de manufactura de medicamentos. Esto se verificó cuantificando el principio activo y los microorganismos remanentes en los puntos críticos del área y equipo de manufactura de tabletas a base de Pentoxifilina. Se utilizó una metodología HPLC para evaluar residuos de Pentoxifilina así como placas RODAC para evaluar restos microbiológicos, posterior a la limpieza que se efectúa después de la fabricación de cada lote.

2.4.2 Límites. Los resultados obtenidos a partir de esta investigación, se aplican únicamente para la limpieza de equipo posterior a la manufactura de tabletas a base de Pentoxifilina. Sin embargo, de efectuarse los ajustes pertinentes, los resultados pueden ser transferidos a otros principios activos u otros productos.

III. MARCO TEÓRICO

3.1 PROGRAMA DE LIMPIEZA EN EL ÁREA DE PRODUCCIÓN

Cuando se utiliza equipo no específico, se debe conocer el producto elaborado anteriormente para determinar la posibilidad de contaminación cruzada. La limpieza del equipo y el registro de su uso no es el único método de conocer su uso anterior. Cualquier sistema de documentación que claramente identifica el lote anterior y muestre que el equipo fue limpiado es aceptable. Para operaciones donde múltiples grados del mismo ente químico es procesado, debe haber una documentación mostrando que el previo grado fue removido. Deben existir datos de validación para demostrar la aceptabilidad del procedimiento de limpieza. (13)

La limpieza del equipo no específico debe confirmarse. El fabricante debe determinar la efectividad de los procedimientos de limpieza para cada excipiente o intermediario químico utilizado en el equipo. Los datos de validación requeridos dependen de los tipos de materiales elaborados en el equipo no específico y el impacto de las trazas contaminantes en la seguridad y efectividad de la droga. Los datos de la validación deben verificar que el proceso de limpieza ha removido los residuos a un nivel aceptable. (13)

Como ejemplo, un programa de limpieza debe incluir (pero no está limitado a) lo siguiente:

- Procedimiento de limpieza: debe haber un procedimiento de limpieza escrito que provee detalles de lo que se debe hacer y que materiales de limpieza deben utilizarse. (13) Alguna información adecuada para el procedimiento de limpieza incluye:
 - Información y requerimientos para desarmar el equipo.
 - Concentración y volumen de agentes de limpieza y las condiciones del agua caliente de se utilizan.
 - Tiempo de remojo.
 - Tiempo y volumen de enjuague.
 - Compatibilidad del agente de limpieza/agua caliente con el producto.
 - Temperatura del agente de limpieza, agua y equipo durante la limpieza.
 - Fuerza mecánica o presión realizada durante la limpieza.
 - Identificar y controlar el tiempo entre el final de la manufactura del producto y el inicio de la limpieza.
 - Procedimientos de secado y requerimientos de desechos.

- Plan de muestreo: deben hacerse pruebas periódicas posteriores a cada limpieza, para asegurar que se han removido de la superficie los materiales al nivel requerido. Tanto la inspección visual como un método analítico específico para determinar las sustancias residuales es apropiado, a pesar de que el último no siempre es accesible. La necesidad de un método analítico se basa en los efectos adversos potenciales en la calidad del producto, efectividad y seguridad. (13)
- Métodos analíticos/límites de limpieza: la toxicidad de los materiales de residuos debe considerarse cuando se decide en el método analítico y límites de trazas apropiadas. Los límites de trazas establecidos para cada pieza de aparato deben ser prácticos, alcanzables y verificables. Debe considerarse la posible no-uniformidad del residuo. El nivel de trazas encontrado en un muestreo aleatorio, no necesariamente representa el nivel más alto de contaminación. (13)

3.2 PROCEDIMIENTO DE LIMPIEZA

3.2.1 Piezas de las máquinas y equipos

- Desarmar las piezas según SOP específico para cada maquinaria.
- Colocar las piezas en recipientes plásticos y trasladarlos al área de lavado.
- Agregar a las piezas agua potable y retirar todo el residuo presente.
- Lavar las piezas sumergiéndolas o pasándoles un trapo humedecidos con el agente de limpieza No. 1 ó 3 (Limpiadora) por un tiempo mínimo de 5 minutos para asegurar la remoción de suciedad.
- Eliminar todo el agente de limpieza No. 1 ó 3 con abundante agua desmineralizada.
- Proceder a desinfectar mediante el empleo del agente de limpieza No. 2 ó 4 (Desinfectante).

3.2.2 Equipos

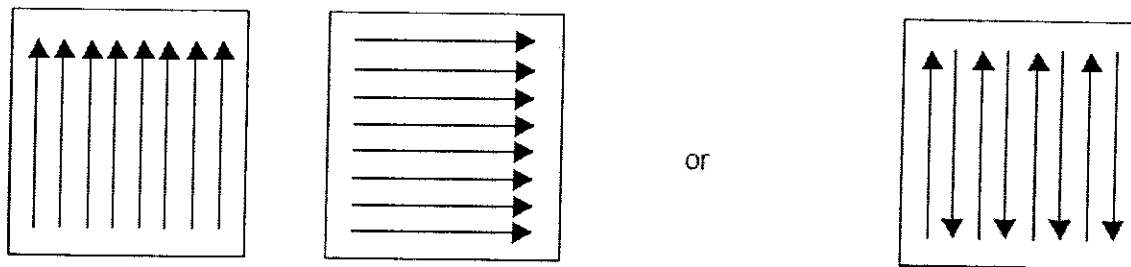
- Ejecutar según procedimiento de limpieza específico para cada equipo.
- Eliminar con abundante agua potable todo el residuo que pudo haber quedado en los equipo después de la fabricación.
- Lave y enjuáguese las superficies con el agente de limpieza No. 1 ó 3 con un tiempo de residencia no menor a 5 minutos.
- Eliminar todo el agente de limpieza No. 1 ó 3 con abundante agua desmineralizada.
- Proceder a desinfectar mediante el empleo del agente de limpieza No. 2 ó 4.

3.3 PLAN DE MUESTREO

3.3.1 Muestreo directo de trazas. El método de Muestro Directo es también comúnmente referido como método de “Muestreo de Superficie Directa”. Este es preferido cuando es posible. La técnica de hisopeo involucra el uso de un hisopo, usualmente saturado con un solvente, para muestrear físicamente la superficie del equipo. (8)

Los hisopos son tratados con un medio líquido (usualmente se utiliza un solvente apropiado para la sustancia blanco que facilite la absorción del residuo) y luego, manualmente, se hisopea en un área de superficie predeterminada siguiendo un set específico de instrucciones de hisopeo (e.g. dirección y duración de los hisopos) para muestrear las trazas. Finalmente, los hisopos utilizados son después preparados y almacenados en un contenedor apropiado para luego ser tratados. (8)

Una técnica de hisopeo uniforme es vital para cualquier procedimiento de hisopeo satisfactorio. El “Método Squeegee” (ver diagrama a continuación) ha sido demostrado que contiene este criterio. El método consta en pasar un hisopo de material inerte en un área definida en dos diferentes direcciones, primero de abajo para arriba y luego de lado a lado. (8)



3.3.2 Muestreo directo microbiológico. Métodos de contacto directo incluyendo RODAC (Replicate Organism Detection and Counting) proveen análisis semi-cuantitativos y son útiles para superficies lisas, pero no porosas. Se debe tener cuidado de remover el material residuo de las superficies muestreadas. Esto es especialmente importante para el muestreo de plato RODAC donde el residuo del agar puede causar proliferación microbiana. (8)

El hisopeo es adecuado para superficies irregulares, a pesar de ser una técnica más cualitativa que cuantitativa, ha sido aceptada como un método satisfactorio debido a su adaptabilidad a una variedad de superficies. El hisopeo debe efectuarse con hisopos estériles. (8)

3.3.3 Tiempo de muestreo. En general, luego de la limpieza de una superficie, se debe asegurar que, al menos, se encuentre visualmente limpia y seca antes del muestreo. Esto es para prevenir cualquier interferencia o alteración que pueda ocurrir entre el medio residual (e.g. agua) y la muestra que pueda afectar la efectividad de la recuperación residual. También es importante que el muestreo se realice coordinadamente después de la limpieza, pues la cantidad recuperada puede variar con el tiempo transcurrido entre limpieza y muestreo. (8)

3.3.4 Puntos de muestreo. Se debe inspeccionar el equipo para partes difíciles de desarmar, las cuales son más difíciles de limpiar. Para superficies de contacto pequeñas, se puede “muestrear” el equipo completo. Para equipo grande, el plan de muestreo debe incluir áreas que se consideran más difíciles de limpiar, pero también algunos puntos representativos del área más grande de contacto con el producto. (8)

Superficies de acero inoxidable son el punto primordial de enfoque. Hay varias variedades de acero inoxidable realizadas para la empresa farmacéutica. Para estos fines, todas estas superficies o acabados son equivalentes. (8)

Se recomienda el uso de placas de metal para efectuar estudios de la eficacia de la recuperación de trazas propuesta. (8)

3.4 SUSTANCIAS BLANCO

La selección del tipo de contaminación a buscar es un factor clave, junto con la metodología utilizada para evaluar la cantidad de sustancias blanco remanente en la superficie de contacto con el producto. Estas sustancias blanco pueden clasificarse en tres categorías: Químicas, microbiológicas y partículas. Las químicas para productos farmacéuticos pueden ser subdivididas en: 1) activos, 2) excipientes y 3) agentes de limpieza. (8)

3.4.1 Activos y agentes de limpieza. La preocupación primaria es evitar la presencia las sustancias activas y agentes de limpieza. Luego de la inspección del equipo, no deben presentarse residuos visualmente y organolépticamente detectables. Además, cualquier solvente de enjuague debe ser claro e incoloro. (8)

Si se aplica cualquier método analítico para asegurar la limpieza, el residuo detectable no debe exceder el límite de aceptación predeterminado. (8)

3.4.2 Excipientes. A pesar de que los excipientes no son generalmente considerados como contaminantes críticos; en algunos casos son difíciles de limpiar. Si este es el caso, deben ser tratados como a una sustancia activa y agente de limpieza. (8)

3.4.3 Microbiológicos. La limpieza microbiológica para partes del equipo puede basarse en los niveles especificados en el área en el cual el producto es manufacturado, por esta razón el muestreo debe ser considerado independientemente para estas tres categorías:

- Productos sólidos.
- Líquidos y semilíquidos.
- Productos estériles.

Es normal que se aseguren los niveles de contaminación microbial mientras se fabrica. Al asesorar el riesgo de proliferación microbiológica, se debe asesorar el riesgo de que el equipo contenga humedad residual, recontaminación con microorganismos, efectos prolongados de almacenaje, etc. (8)

3.5 RECUPERACIÓN DE TRAZAS EN PLACAS

Las placas son utilizadas para simular la superficie del equipo, deben ser representativos del área de contacto con el producto. Para superficies de acero inoxidable, todas las variedades de acero inoxidable son equivalentes. (8)

La recuperación obtenida de las placas debe ser determinada agregándole un mínimo de tres concentraciones del activo en un solvente apropiado entre los rangos de 50%-250% del límite aceptado (por ejemplo, si el valor aceptado es $1\mu\text{g}/\text{cm}^2$, el rango será entre $0.5\mu\text{g}/\text{cm}^2$ y $2.5\mu\text{g}/\text{cm}^2$). Adicionalmente, un mínimo de tres platos para cada concentración de activo es recomendado. Esto provee una determinación más acertada de la recuperación. La recuperación reportada debe ser la media de los resultados de las placas, con el resultado más bajo cercano a la media. Una recuperación ideal debe ser mayor del 75% para asegurar que se obtenga de una representación acertada de la superficie limpia. (8)

La recuperación de las placas puede ser aplicada como un factor de recuperación en todos los cálculos subsiguientes. Esto provee una compensación de la inhabilidad del procedimiento de limpieza para remover efectivamente el 100% de la sustancia blanco. El uso de factores de recuperación es ampliamente aceptado. (8)

3.6 SANITIZACIÓN Y MANTENIMIENTO

Los edificios utilizados en la manufactura de intermediarios e ingredientes activos farmacéuticos (APIs por sus siglas en inglés) deben mantenerse, repararse y almacenarse en condiciones limpias. (1)

Deben establecerse procedimientos escritos asignando responsabilidades para sanitización y describiendo los horarios, métodos equipo y materiales de limpieza a utilizar en los edificios y facilidades. (1)

3.7 LIMPIEZA Y MANTENIMIENTO DEL EQUIPO

Deben establecerse procedimientos para la limpieza del equipo y su subsiguiente liberación para la manufactura de intermediarios y APIs. Los procedimientos de limpieza deben contener suficientes detalles para permitir a los operadores limpiar cada tipo de equipo en una forma reproducible y efectiva. Estos procedimientos deben contener: (1)

- Asignación de responsabilidades para la limpieza del equipo. (1)
- Horarios de limpieza, incluyendo, cuando sea apropiado, horarios de sanitización. (1)
- Una descripción completa de los métodos y materiales, incluyendo dilución de los agentes de limpieza utilizados en equipos limpios. (1)
- Cuando sea apropiado, instrucciones para desarmar y armar cara partícula del equipo de manera que asegure la limpieza propia. (1)
- Instrucciones para la remoción u obliteración de la identificación de previos lotes. (1)
- Instrucciones para evitar la contaminación del equipo limpio antes de su uso. (1)
- Inspección del equipo para asegurar la limpieza inmediatamente antes de su uso, si es práctico. (1)
- Establecimiento del tiempo máximo que puede transcurrir entre el final del proceso de manufactura y el inicio de la limpieza, cuando sea apropiado. (1)

Los equipos y utensilios deben limpiarse, guardarse y cuando sea apropiado, satirizarse o esterilizarse para prevenir la contaminación o acarreo de materiales que pueden alterara la calidad de los intermediarios o API más allá de las especificaciones establecidas u oficiales. (1)

Cuando se asigna equipo para producciones continuas o en campaña de lotes sucesivos del mismo intermediario o API, el equipo debe limpiarse en intervalos apropiados para presentir la acumulación o acarrero de los contaminantes (e.g., degradantes o niveles objeccionables de microorganismos). (1)

El equipo no dedicado debe limpiarse entre la producción de diferentes materiales para prevenir la contaminación cruzada. (1)

El criterio de aceptación para residuos y la elección de los procedimientos de limpieza y sus agentes deben ser definidos y justificados. (1)

El equipo debe identificarse acerca de su contenido y su estatus de limpieza por medio apropiados. (1)

3.8 AGENTES DE LIMPIEZA

Son agentes que, añadidos al solvente de limpieza, mejoran la eliminación de los materiales residuales del producto fabricado con anterioridad en los equipos. Estos agentes de limpieza pueden ser ácidos o bases y, generalmente son productos comerciales que contienen, además, surfactantes, agentes quelantes, dispersantes, tamponantes y otros ingredientes. (2)

En el caso de los solventes orgánicos, el uso de estos agentes de limpieza sólo deberá introducirse en el proceso si la utilización de agua se ha mostrado ineficaz, porque estos agentes introducen otra fuente de contaminación y deben ser completamente eliminados durante el proceso de limpieza. Además, el control de estos agentes es a veces difícil de evaluar debido a que la composición de los mismos es propiedad del fabricante, que generalmente no proporciona al usuario y que puede modificar sin informar al mismo. (2)

Los agentes de limpieza más comúnmente utilizados son los detergentes y los desinfectantes:

3.8.1 Detergentes. Los detergentes contienen productos tensoactivos, preferiblemente de bajo poder espumante, que actúan por un triple mecanismo: humectación de los residuos de suciedad que “aceptan” el agua, rotura del residuo y emulsificación de las partículas de suciedad en forma de gotas de emulsión y por último manteniendo suspendido el residuo en el agua, sin agregarse ni depositarse en otras partes del equipo. Esta triple acción, humectante, emulsionante y dispersante, es la que caracteriza a un buen detergente. (2)

Químicamente los tensoactivos son moléculas con una parte hidrófila y otra lipófila. Según la carga eléctrica de la parte lipófila en solución acuosa se clasifican como:

- Tensoactivos aniónicos: tienen carga negativa y poder humectante elevado. Son muy efectivos en medio alcalino e incompatibles con los tensoactivos catiónicos. Ejemplos: jabones (sales de ácidos grasos), alquilsulfatos, laurilsulfatos, dodecibencenosulfatos, etc. (2)

- Tensoactivos catiónicos: con carga positiva. Poder humectante elevado. Efectivos en medio ácido e incompatibles con los tensoactivos aniónicos. Ejemplos: sales de amonio cuaternario, imidazolinas, etc. La mayoría tiene además poder desinfectante. (2)
- Tensoactivos no iónicos: no tienen carga. Poco poder humectante, pero gran poder dispersante. Ejemplos alquilfenoles etoxilados, condensados de óxido de etileno y/o propileno. (2)
- Tensoactivos anfóteros: con carga positiva o negativa según el pH. Apreciados por su poca agresividad. Muchos de ellos son también desinfectantes. Ejemplos: betaínas. (2)

Los detergentes comerciales contienen uno o más tensoactivos y, además, pueden contener:

- Alcalis o ácidos inorgánicos y orgánicos. (2)
- Secuestrantes que acomplejan metales divalentes y trivalentes: EDTA, ácido cítrico, gluconatos, polifosfatos, etc. (2)
- Dispersantes para evitar que el residuo vuelva a depositarse sobre el equipo: hidroximetilcelulosa, carboximetilcelulosa, etc. (2)
- Otros aditivos: enzimas, antiespumantes, protectores de corrosión (silicatos, compuestos nitrogenados orgánicos), etc. (2)

El uso de fosfatos y sus derivados para potenciar el efecto sinérgico de los tensoactivos, está muy regulado por el efecto de eutrofización de las aguas naturales. (2)

Según su eficacia para diferentes tipos de limpieza, su agresividad frente a los materiales y los soportes y los tipos de aplicación, se puede establecer la siguiente clasificación:

- Detergentes alcalinos: son de uso general. Tratamiento de toda clase de residuos en superficies no protegidas, especialmente proteínas, grasas, sales ácidas y excipientes inertes. Los pH ligeramente alcalinos (8 y 9) suelen ser amoniacales. Los de pH elevado (11 y 12) contienen carbonato sódico o hidróxido sódico o potásico, y tienen un poder desengrasante superior. (2)
- Detergentes neutros (pH 7): destinados al tratamiento de superficies protegidas (revestimientos termoplásticos) y de ciertos metales (aluminio o aluminio anodizado). En limpieza manual son especialmente indicados por motivos de seguridad. (2)
- Detergentes ácidos (pH 4 – 5): se usan menos habitualmente para el tratamiento de residuos de sales alcalinas y calcáreas, alcaloides y algunos azúcares. Contienen ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido glicólico (hidroxiacético), ácido sulfúrico. Algunos contienen ácido nítrico que, además, oxida la materia orgánica. (2)

- Detergentes decapantes (pH 14) o detartrantes (pH 1): estos detergentes son muy enérgicos y eliminan la capa de impurezas y suciedad que cubre una superficie. Los detartrantes se utilizan principalmente en depósitos calcáreos y los decapantes en residuos solubles a pH alcalino. Por su carácter abrasivo, tras un contacto con este tipo de detergente, debe neutralizarse con solución acidulada (los decapantes) o alcalina (los detartrantes) y efectuarse varios lavados con agua. Se utilizan también para la eliminación de revestimientos previos y pinturas. (2)
- Detergentes alcalino-oxidantes: contienen hipocloritos alcalinos. Son apropiados para residuos con restos de proteínas. (2)
- Detergentes enzimáticos: contiene enzimas que atacan los sustratos específicos. (2)
- Detergentes desinfectantes: contienen detergentes con propiedades desinfectantes o bien se les añaden productos con propiedades bactericidas y/o fungicidas, compatibles con los tensoactivos (por ejemplo sales de amonio cuaternario). La eficacia detergente y desinfectante no es simultánea y necesitan un tiempo de acción, después del cual suele efectuarse un aclarado final. Suelen utilizarse a diluciones elevadas y sobre superficies previamente lavadas con otro detergente. (2)

3.8.2 Elección de un detergente. Si bien pueden utilizarse los de uso doméstico, se recomienda utilizar productos industriales fabricados o distribuidos por empresas especializadas que proporcionen información sobre:

- Aprobación para uso alimentario y/o farmacéutico.(2)
- Seguridad y toxicidad. Condiciones y concentración habitual de uso. Acciones en caso de accidente. Antagonismos. (2)
- Composición (por lo menos cualitativa) y compromiso de aviso al cliente en caso de modificación de la misma. (2)

Todos estos datos suelen estar incluidos en la ficha técnica del producto que debe suministrar el proveedor (Ver sección de Anexos). (2)

También es interesante que el proveedor facilite la información analítica disponible, puesto que será útil en el momento de determinar si se han eliminado los restos de detergente o no. (2)

Los detergentes deben disolverse fácilmente en agua, eliminarse fácilmente por enjuague, no presentar problemas de eliminación de residuos y ser inofensivos o, al menos, poco tóxicos para el usuario y su entorno.

3.8.3 Desinfectantes. Los desinfectantes no son propiamente agentes de limpieza, sino de sanitización (limpieza microbiológica). Se aplican sobre superficies que previamente han sido limpiadas, con el objeto de mantenerlas libres de microorganismos indeseables. (2)

Una encuesta reciente¹ demostró que el alcohol, usualmente al 70% diluido con agua, es el producto más utilizado para propósitos de desinfección. Este es el resultado de su eficacia contra microorganismos vegetativos, su velocidad para eliminarlos y el hecho que no deja residuos. Sin embargo, es sabido que, para mantener el control de la contaminación, el alcohol no provee la respuesta completa. Esto se debe a que no es efectivo contra esporas fúngicas y bacteriales. (12)

También, Buenas Prácticas de Manufactura -BPM- recomiendan que la combinación que se utilicen una serie de desinfectantes, los cuales se roten constantemente para evitar el desarrollo de una resistencia bacteriana. En adición, algunos microorganismos pueden escapar su eliminación, pues hoy en día, no existe desinfectante alguno que elimine todos los microorganismos posibles. Escogiendo una combinación que es complementaria es una de las claves para una limpieza satisfactoria. (12)

3.8.4 Elección de un desinfectante o biocida. Como diferentes agentes son más efectivos contra diferentes tipos de organismos, cuando se elige una posible combinación de agentes, es importante considerar el tipo de contaminación a la que se dirige, así como el modo de acción del biocida y el formato de su administración. (12)

Es importante que los agentes de limpieza y desinfectantes utilizados se encuentren libres de microorganismos viables, no solo cuando se abren por primera vez sino durante su uso. (12)

La tabla de la siguiente página resume las propiedades fundamentales de algunos desinfectantes comúnmente utilizados e ilustra su cercanía a alcanzar el estatus de "desinfectante ideal". Otras propiedades "ideales" que también deben considerarse, pero no son incluidas en esta tabla incluyen: no dejar residuos; estabilidad sobre un amplio rango de temperatura; no reactivo con otros químicos. Como se puede observar de la tabla, ninguno de estos desinfectantes puede ser clasificado como

¹PDA Journal of Science and Technology (1997), vol. 51, No. 6

“ideal”; cada uno tiene sus propias características particulares, notablemente pocos agentes son esporicidas. Por esta razón, calificar un bactericida como “ideal” es casi imposible, ya que producir un desinfectante que es altamente tóxico en la célula microbiana pero no en la célula humana es una tarea difícil. (11)

Tabla No. 1: Propiedades claves de algunos desinfectantes de uso común que ilustra su proximidad a ser un “desinfectante ideal”

Tipo de Desinfectante	Efecto Bactericida				Corrosivo	Mancha	Tóxico	Activo en presencia de trazas
	Gram Positivo	Gram Negativo	Esporas	Fungi				
Alcoholes	+++	+++	--	++	No	No	No	Si
Compuestos Propietarios	+++	+++	--	+	No	No	No	Si
Compuestos de amonio cuaternario	+++	+	--	++	Si/No	No	No	Si
Idóforos	+++	+++	+	++	Si	Si	No	Si
Liberación de cloro	+++	+++	+++	+++	Si	Si		No
Fenólicos	++	+	--	--	No	No		Si
Aceites de pino	+	+	--	--	No	No	No	Si

3.9 AGENTES DE LIMPIEZA EMPLEADOS EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

3.9.1 Agente de limpieza No. 1.

Descripción: detergente líquido, alcalino, que contiene surfactantes y agentes quelantes, para uso en la industria farmacéutica y cosmética.

Propiedades físicas:

- Aspecto: líquido límpido, de color amarillo.
- Solubilidad en agua: se mezcla con agua en todas las proporciones.
- pH: 13.9.
- Punto de ebullición: > 212 °F.
- Gravedad específica: 1.08 a 68 °F.
- Estabilidad de almacenamiento: 0 - 40°C.

- Densidad: 1,06 – 1,10 g/cm³.
- Índice de refracción n_D 20: 1,3922 – 1,3982.
- Contenido de P: 0,17 %.
- Contenido de N: 0,66 %.

3.9.2 Agente de limpieza No. 2.

Descripción: desinfectante para superficies.

Composición, información en ingredientes:

- Ácido acético, 24%.
- Solución de peróxido de hidrógeno, 6.9%.
- Ácido peroxiacético, 4.4 %.
- Ácido 1-octanesulfónico, 1-5%.
- Ácido octanóico, 3.3 %.

Propiedades físicas y químicas:

Estado físico: líquido

Color: incoloro

Olor: pungente

pH: 0.9 (100%)

Gravedad específica: 1.082 (Agua = 1)

3.9.3 Agente de limpieza No. 3.

Descripción: limpiador y sanitizante formulado para el control de microorganismos en superficies que tendrán contacto con alimentos.

Composición química: desinfectante y tensioactivos; biguanidina (0.2% como hidrocloreto de biguanidina) y fenoletoxilado.

Datos físicos:

Punto de congelación: no se aplica

Punto de ebullición: no determinado

Presión de vapor: no se aplica

Apariencia: líquido transparente de color amarillo claro

Olor: ninguno

Peso específico: 1.00-1.03

pH: 6.20-7.40

3.9.4 Agente de limpieza No. 4.

Descripción: agente desinfectante de áreas de trabajo pesado en la industria alimenticia, tales como cevicherías, lecherías, fábricas de bebidas, procesadoras de vegetales, rastros y otras industrias donde existen tanques, recipientes y tuberías que procesan productos de consumo humano.

Composición química: cloros orgánicos (6.0% cloro activo) y sales inorgánicas.

Datos físicos:

Punto de congelación: no se aplica.

Punto de ebullición: no se aplica.

Presión de vapor: no se aplica.

Apariencia: polvo blanco.

Olor: fuerte a cloro.

Peso específico: no determinado.

pH: no se aplica.

pH al 1.00%: 6.60.

IV. MARCO METODOLÓGICO

4.1 OBJETIVOS

4.1.1 Objetivos generales:

- Determinar la solución de limpieza y el desinfectante que elimine la mayor cantidad de residuos de principio activo y rastros microbiológicos para disminuir el riesgo de contaminación cruzada y bacteriana de los medicamentos.
- Aportar a la industria farmacéutica mayor información acerca de los agentes de limpieza, ayudándola a efectuar una buena elección al momento de adquirirlos.

4.1.2 Objetivos específicos:

- Elaborar el protocolo de la recuperación de trazas en placa para determinar las concentraciones de los estándares a utilizar, las tres concentraciones a las cuales se llevará a cabo la recuperación y las condiciones cromatográficas del equipo de HPLC
- Ejecutar la recuperación de trazas en placa para determinar el coeficiente de recuperación del hisopo de poliéster y la efectividad del método analítico para la recuperación del principio activo.
- “Muestrear” las trazas de principio activo y microbiológicos que se encuentran en el equipo empleado para la manufactura de pentoxifilina, luego de ser limpiados con los agentes de limpieza.
- Determinar la presencia o ausencia de residuos de principios activos en el equipo de manufactura utilizando una metodología HPLC
- Determinar la presencia o ausencia de Unidades Formadoras de Colonias (UFC) en el equipo.
- Evaluar en función de eficacia la solución óptima para la limpieza y desinfección del equipo.

4.2 HIPÓTESIS

La sanitización del equipo empleado para la manufactura de tabletas de Pentoxifilina, es más efectiva si se utilizan los agentes de limpieza No. 1 y 2, que la sanitización del mismo equipo llevada a cabo con los agentes de limpieza No. 3 y 4.

4.3 POBLACIÓN Y MUESTRA

4.3.1 Universo de trabajo. Limpieza del equipo que se encuentra en el área de pesado, granulación, mezclado, tableteado, grageado y acondicionamiento de comprimidos donde se elaboran 15 productos con 12 diferentes principios activos.

4.3.2 Tamaño de la muestra. Se muestrearon los puntos críticos del área y equipo con hisopos de poliéster empleando el “Método Squeege” posterior a la limpieza llevada a cabo utilizando los agentes de limpieza No. 1 y 2, inmediatamente después de la elaboración de cada lote de Pentoxifilina. También se muestrearon los mismos puntos críticos del área y equipo mencionados anteriormente, empleando el mismo método de hisopado, posterior a la limpieza llevada a cabo con los agentes de limpieza No. 3 y 4, inmediatamente después de la elaboración de otros lotes de Pentoxifilina. El tamaño de la muestra es de un área de 10cm^2 o su equivalente en el caso de trazas de principio activo, o 26cm^2 en el caso de Unidades Formadoras de Colonias en las placas RODAC. Se eligieron un mínimo de dos puntos críticos o difíciles de limpiar en cada equipo. Se cuantificaron tres limpiezas con cada juego de agentes de limpieza.

4.4 PROCEDIMIENTO

1. Elaboración del protocolo de recuperación de trazas en placas, en el cual se pactan las concentraciones de los estándares a utilizar, las tres concentraciones a las cuales se llevará a cabo la recuperación en placa y las condiciones cromatográficas del equipo de HPLC.
2. Ejecución de la recuperación de trazas en placa utilizando el estándar de Pentoxifilina.
3. Con los datos obtenidos a través de la recuperación de trazas en placa y utilizando la metodología estadística, se obtiene el factor de corrección de placa e hisopo, el cual describe al cantidad de principio activo que no puede ser recuperado de la placa utilizando el hisopo de poliéster.
4. Muestreo Directo del equipo por el “Método Squeege” utilizando hisopos de poliéster, luego de la limpieza de cada lote de Pentoxifilina, para determinar presencia de trazas de principio activo.
5. Muestreo Directo del equipo utilizando placas RODAC posterior a la limpieza de cada lote de Pentoxifilina, para determinar presencia de agentes microbiológicos.
6. Preparación de los hisopos utilizados para muestrear residuos de Pentoxifilina, diluyendo su contenido de principio activo recuperado a una concentración conocida, para que puedan ser cuantificados por HPLC.
7. A los resultados obtenidos del HPLC, se le suma el factor de corrección de placa e hisopo para obtener la concentración real de principio activo en el equipo.
8. Preparación y siembra en agar de los hisopos utilizados para muestrear presencia de UFC.
9. Comparación entre los tres lotes muestreados posterior a la realización de la limpieza con los agentes de limpieza No. 1 y 2 y los tres lotes muestreados posterior a la realización de la limpieza con los agentes de limpieza No. 3 y 4.

4.5 DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Posterior a la elaboración de cada lote de Pentoxifilina, se seleccionaron puntos difíciles de limpiar del área y equipo. Se muestrearon estos puntos con un hisopo de poliéster utilizando el “Método Squeege” para determinar la cantidad de principio activo remanente después de la limpieza. También se hizo otro muestreo directo usando placas RODAC para determinar el número de Unidades Formadoras de Colonias.

Para tener mayor fiabilidad en los resultados, se muestrearon las trazas de Pentoxifilina y microbiológicas, posterior a la limpieza con los agentes de limpieza No. 1 y 2 de tres diferentes lotes, así como también las trazas de principio activo y microorganismos de otros tres lotes, posterior a la limpieza con los agentes de limpieza No. 3 y 4. La limpieza de las áreas de manufactura se ejecutó como lo indica el Procedimiento de Operaciones Estándar (SOP) de Limpieza y Desinfección en el Área Farmacéutica.

Las trazas de Pentoxifilina que se adhirieron a los hisopos utilizados para el muestreo de los equipos, se analizaron cuantitativamente en el HPLC para determinar la presencia o ausencia de residuos, así como el conteo de agentes microbiológicos en las placas RODAC.

4.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Promedio o media: Debido a que se inyecta cada muestra en duplicado, se utiliza para determinar el área bajo del pico de Pentoxifilina en los cromatogramas.

Desviación estándar relativa: Las áreas de los picos de cinco inyecciones consecutivas de un mismo estándar de pentoxifilina no deben dar una desviación estándar relativa mayor a 2%.

Regresión lineal: Se obtiene a partir de los estándares.

$$A_u = m x + b$$

Donde:

A_u = el área del pico de Pentoxifilina en el cromatograma de la muestra.

b = el punto y de intersección de Pentoxifilina en la curva de calibración.

m = la inclinación de Pentoxifilina en la curva de calibración.

x = la concentración de Pentoxifilina

A continuación, para cada inyección, se determinó el área del pico de Pentoxifilina y se calculó como sigue:

$$[A_u - b/m] \times R_f = \text{microgramos de Pentoxifilina en la muestra.}$$

Donde:

R_f = factor de corrección = 1.9 para WARCO o superficies de materiales goma, y 1.1 para acero inoxidable y todas las demás superficies.

V. MARCO OPERATIVO

5.1 RECABACIÓN Y TRATAMIENTO DE DATOS

Primero es necesaria la elaboración de la recuperación de trazas en placa. Para ello se prepararon tres soluciones de Pentoxifilina a concentraciones conocidas. Una de las concentraciones contenía la cantidad del principio activo permitida en un área de 100 cm o 10 cm² en el equipo de manufactura (400 ppm). Las otras dos concentraciones contenían el 80 y 120% del criterio de aceptación mencionado anteriormente (320 y 480 ppm, respectivamente). Los hisopos que se utilizaron para el muestreo se trataron de dos distintas formas: 1) añadiendo la solución de concentración conocida en un tubo de ensayo que contenga un hisopo inerte 2) tratando el hisopo utilizado para recuperar las trazas de principio activo en las placas. De esta manera se obtuvo el factor de recuperación y ser utilizado en los cálculos de cada lote.

Ya en el área farmacéutica, tras la elaboración de cada lote de Pentoxifilina y su posterior limpieza con los agentes de limpieza, se llevaron a cabo un muestreo por el Método Directo. Se muestrearon aquellos lugares del equipo denominados puntos críticos, o puntos difíciles de limpiar. También se muestrearon aquellos lugares donde el principio activo tuvo mayor contacto con el equipo, con el fin de evitar la contaminación cruzada. El área muestreada debe abarcar 100 cm o 10 cm².

Para el muestreo de trazas de principio activo en el equipo del área farmacéutica, se utilizaron los mismos hisopos de poliéster de cabeza cuadrada empleados en la recuperación de trazas en placa. Éstos se trataron con agua y tanto el solvente como los estándares, son transferidos a viales para su posterior lectura en el cromatógrafo líquido de alta resolución. Dependiendo de la aparición del pico de Pentoxifilina en el cromatograma, se puede determinar la presencia o ausencia del activo en el equipo.

Para el muestreo microbiológico, las muestras se recolectaron de dos formas: 1) muestreo directo con hisopos de lana y 2) muestreo directo con placas RODAC. A partir de esto, se pudo determinar el número de Unidades Formadoras de Colonia. Para que el desinfectante utilizado sea clasificado como efectivo, se debe cumplir con lo siguiente:

- RODAC: < 50UFC/26 cm².
- Hisopos: < 50UFC/26 cm².
- *Pseudomona aeruginosa*: ausente.
- *Staphylococcus aureus*: ausente.
- *Escherichia coli*: ausente.

5.2 RECURSOS

5.2.1 Humanos.

- Autor: Kenneth D. Quan Luna.
- Asesora: Lda. Rita María Barrios Nájera.
- Colaboradores:
 - Lda. Ana María Mejía; Coordinadora de Producto Semiterminado y Terminado.
 - Lda. Juventina Corzo; Coordinadora de Microbiología.

5.2.2 Materiales.

- Materiales y equipo.
 - Pesas.
 - Mezclador Henschel.
 - Horno de cama fluida Glatt.
 - Granulador Alexander.
 - Mezclador de doble cono Engelsmann.
 - Tableteadora Fette.
 - Bombos de grageado Brucks.
 - Blisteadora Uhlmann 563.
 - Cromatógrafo para HPLC Hewlett-Packard 1090.
 - Hisopos de poliéster de cabeza cuadrada.
 - Placas de acero inoxidable.
- Cristalería.
 - Pipetas volumétricas.
 - Tubos de ensayo y probetas.
 - Quitasatos.
 - Equipo para filtrar fase móvil.
 - Jeringas de llenado de viales.
 - Viales para HPLC.
 - Beakres y balones volumétricos.
- Reactivos.
 - Agua desionizada o destilada.
 - Acetonitrilo grado HPLC.
 - Fosfato monosódico para solución buffer 4.7.
 - Metanol.

VI. RESULTADOS

Tabla No. 2: Condiciones cromatográficas óptimas para determinar contenido de Pentoxifilina mediante análisis HPLC.

Equipo	Cromatógrafo Hewlett-Packard 1090
Columna cromatográfica	LiChrospher RP-Select B, Tamaño (mm): 4 x 250, con un tamaño de partícula de 5µm.
Fase móvil	Acetonitrilo 69% Buffer pH 4.7 31 %
Flujo	1.0 ml/min
Temperatura	Ambiente
Volumen de inyección	50 µL
Longitud de onda del detector UV/Vis	254 nm

Tabla No. 3: Factor de recuperación del hisopo en superficies de acero inoxidable para el principio activo, determinado a partir de la recuperación de trazas de Pentoxifilina en placa.

Especificaciones del hisopo	Factor de recuperación del hisopo (%)
Hisopo de poliéster de cabeza cuadrada	92.04

Tabla No. 4: Concentración de Pentoxifilina recuperada de los hisopos inertes, al añadirlos a soluciones de 320, 400 y 480 ppm del principio activo.

Especificaciones del hisopo	Factor de recuperación del hisopo (%)
Hisopo de poliéster de cabeza cuadrada	100.13

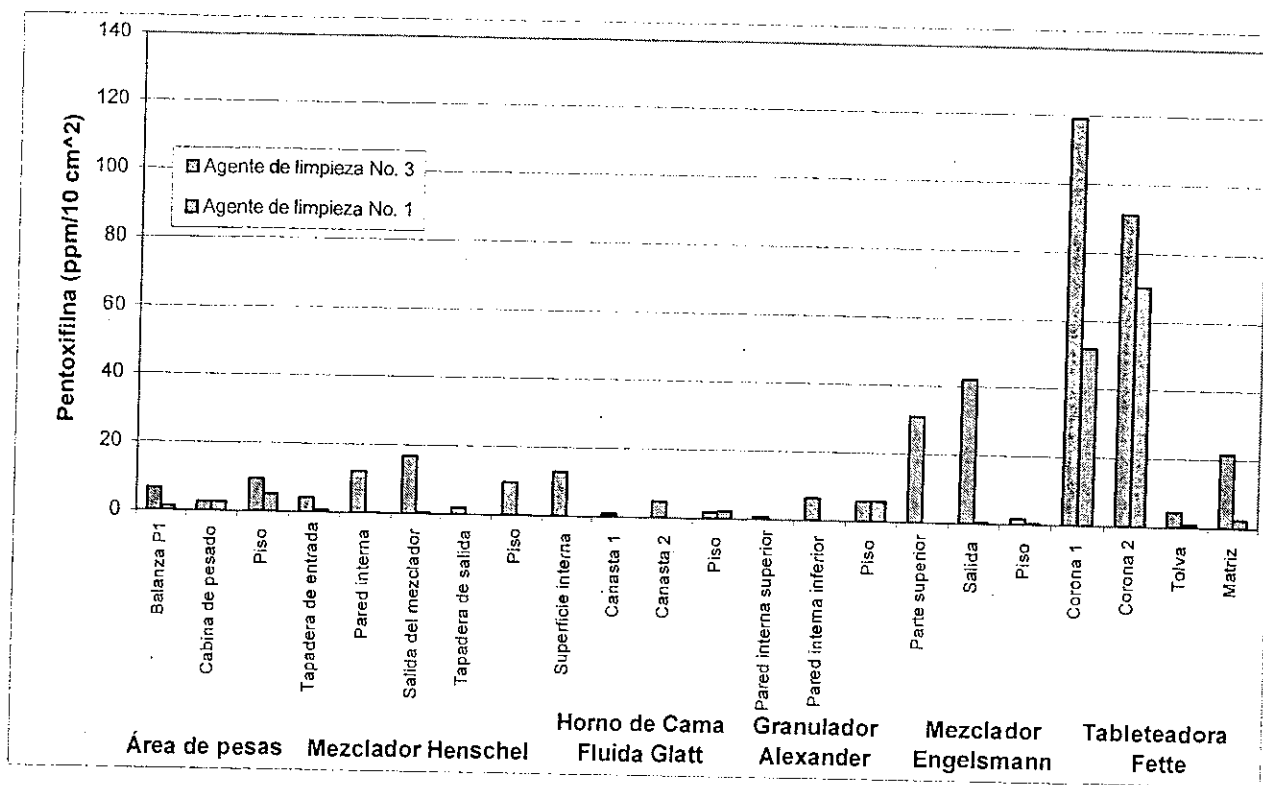
Tabla No. 5: Agentes de limpieza empleados para llevar a cabo la sanitización de los seis diferentes lotes de Pentoxifilina.

Agente de limpieza No.	Lote No.
3 y 4	1
	2
	3
1 y 2	4
	5
	6

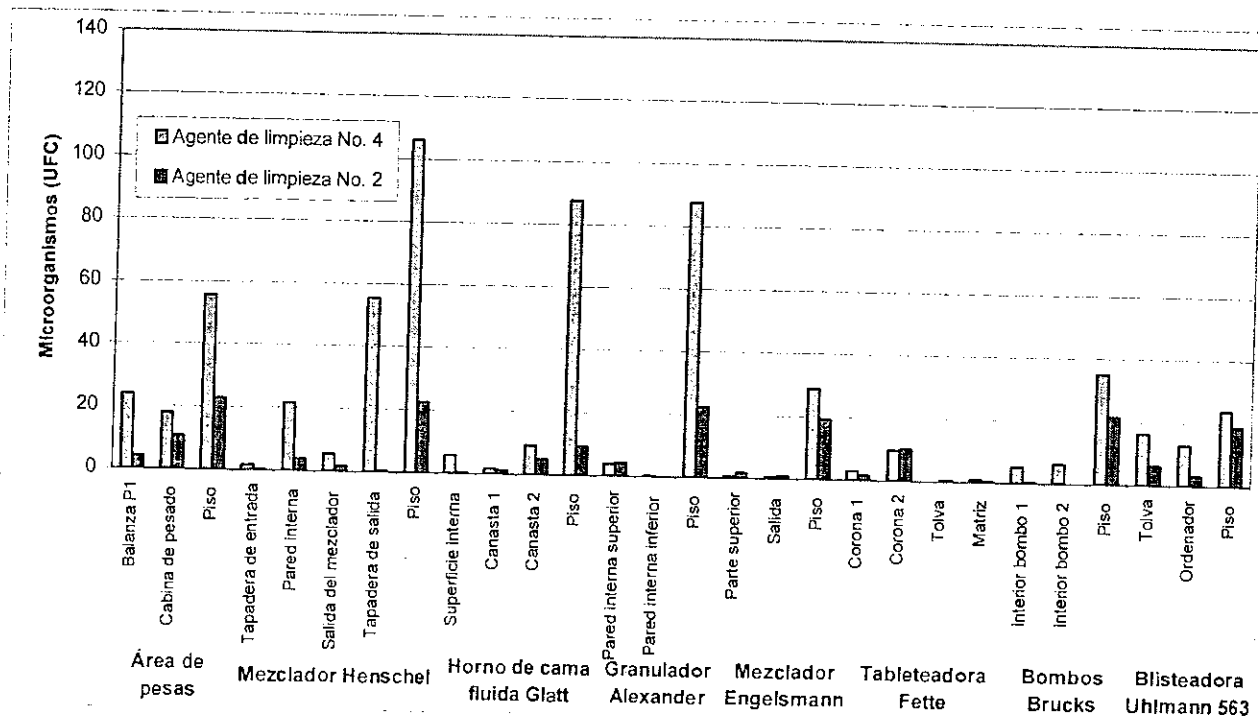
Tabla No. 6: Promedio de trazas de Pentoxifilina y microbiológicas por puntos muestreados

Agentes de limpieza No. 1 y 2		Agentes de limpieza No. 3 y 4	
Pentoxifilina (ppm / punto muestreado)	Microorganismos (UFC / punto muestreado)	Pentoxifilina (ppm / punto muestreado)	Microorganismos (UFC / punto muestreado)
6.60	7	18.57	22

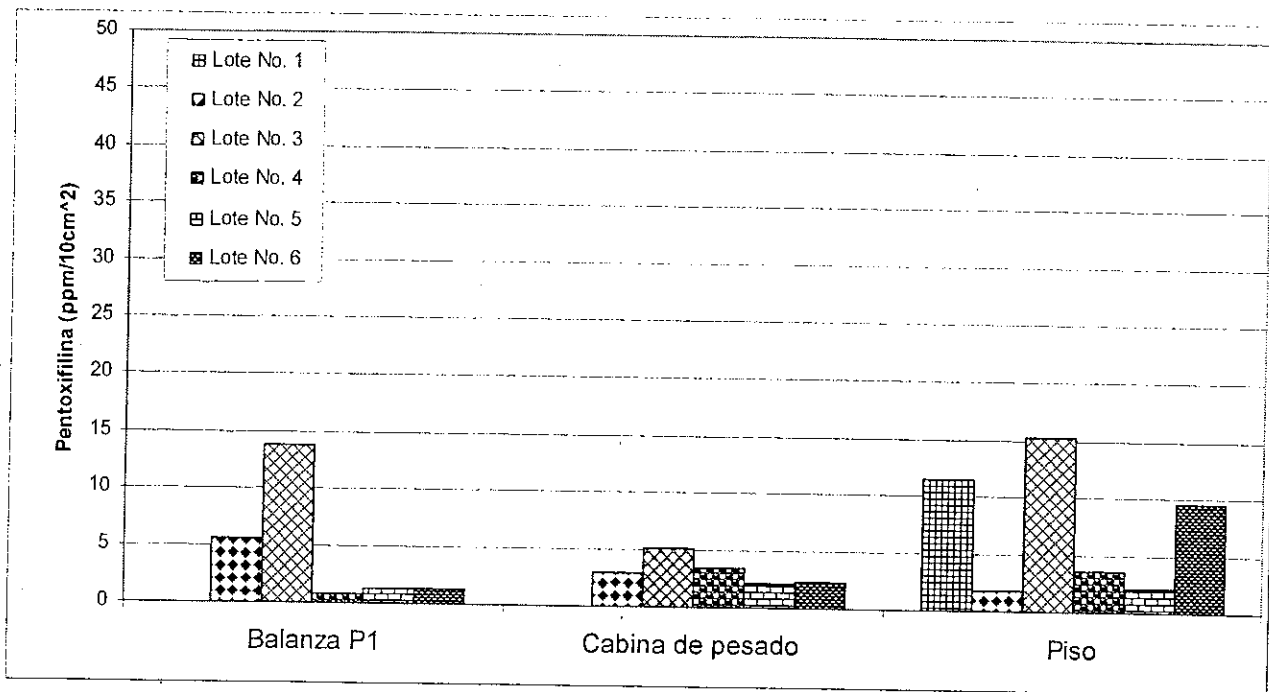
Gráfica No. 1: Promedio de las trazas de Pentoxifilina encontradas en los equipos, posterior a la sanitización de cada uno de los seis lotes examinados.



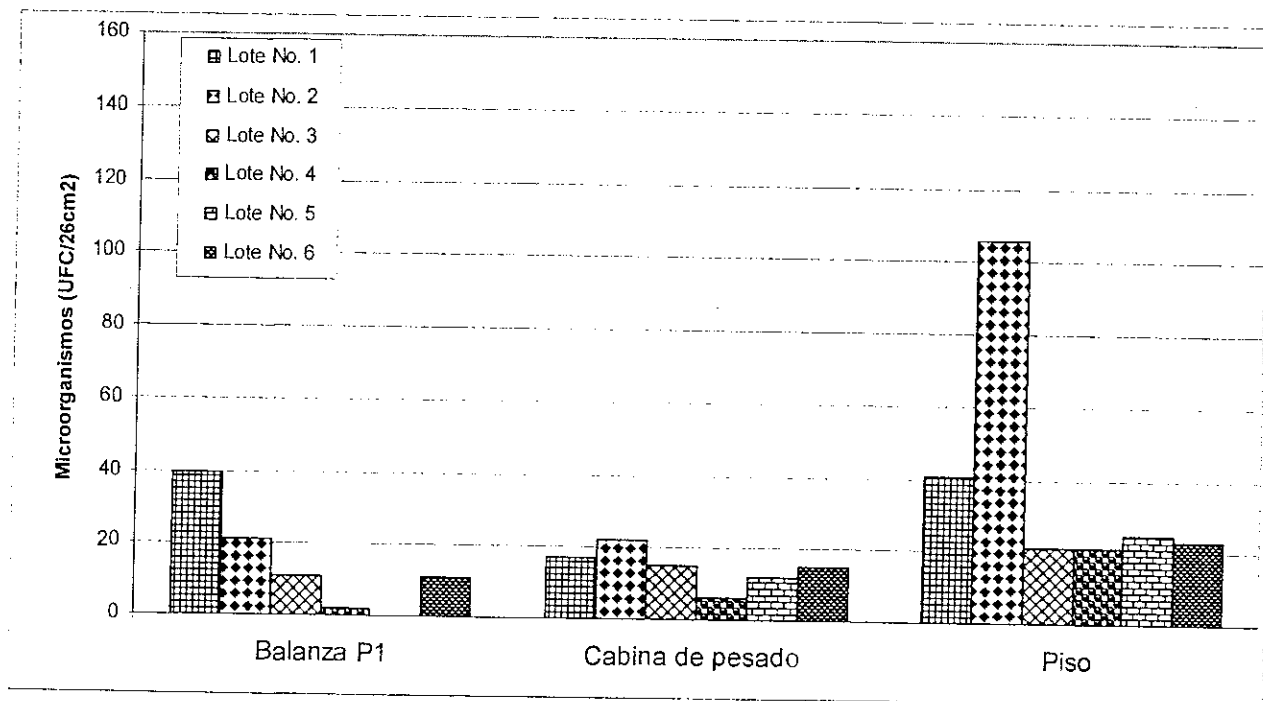
Gráfica No. 2: Promedio de las trazas Microbiológicas encontradas en los equipos, posterior a la sanitización de cada uno de los seis lotes examinados.



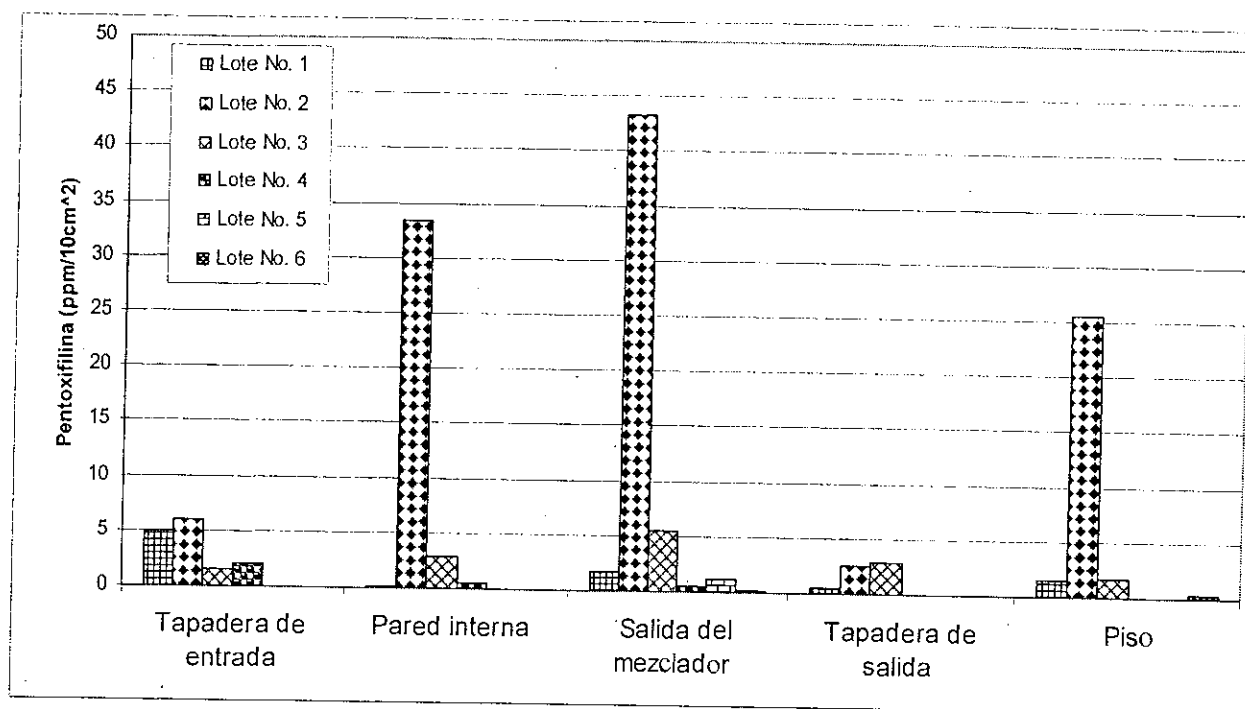
Gráfica No. 3: Trazas de Pentoxifilina en el área de pesas, posterior a la sanitización de cada uno de los seis lotes.



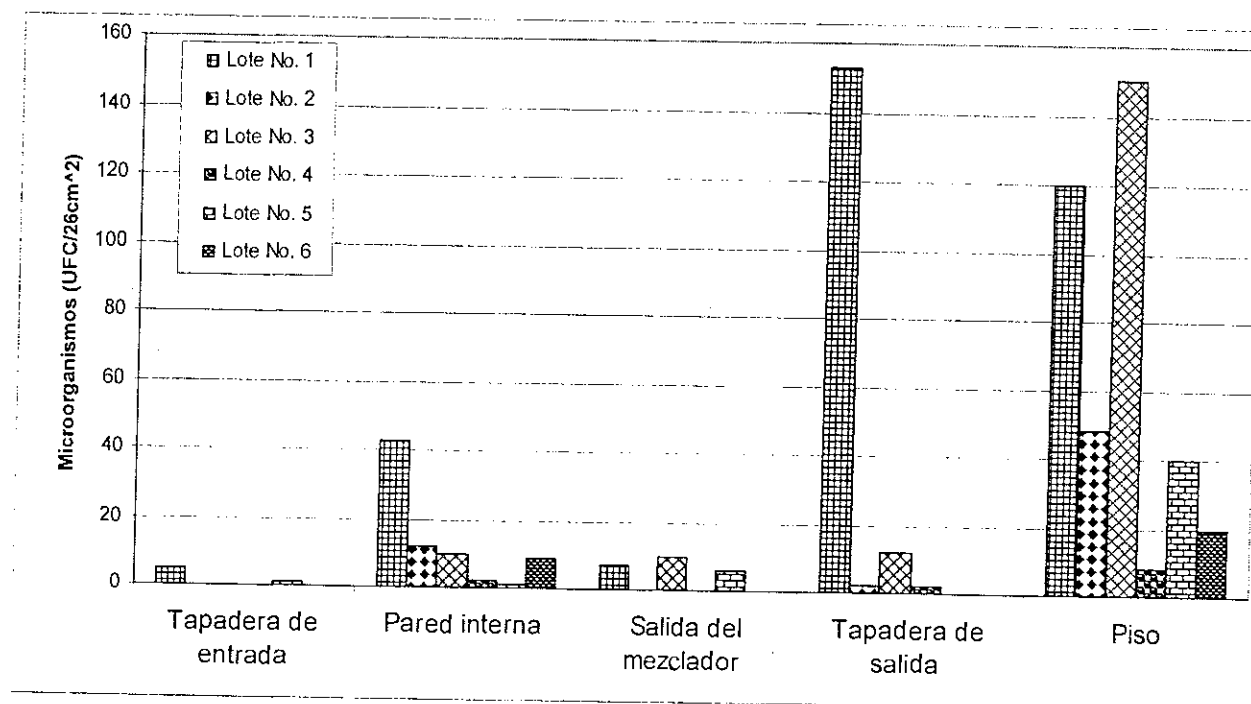
Gráfica No. 4: Trazas Microbiológicas en el área de pesas, posterior a la sanitización de cada uno de los seis lotes.



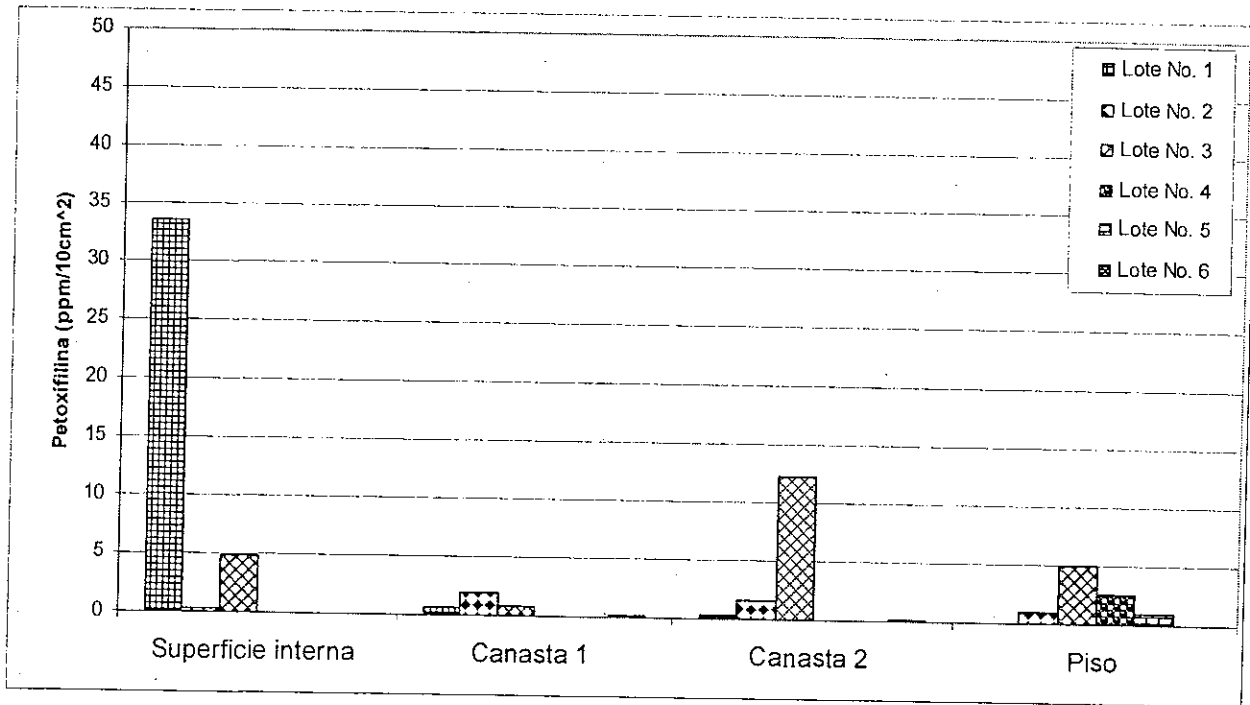
Gráfica No. 5: Trazas de Pentoxifilina en el mezclador Henschel, posterior a la sanitización de cada uno de los seis lotes



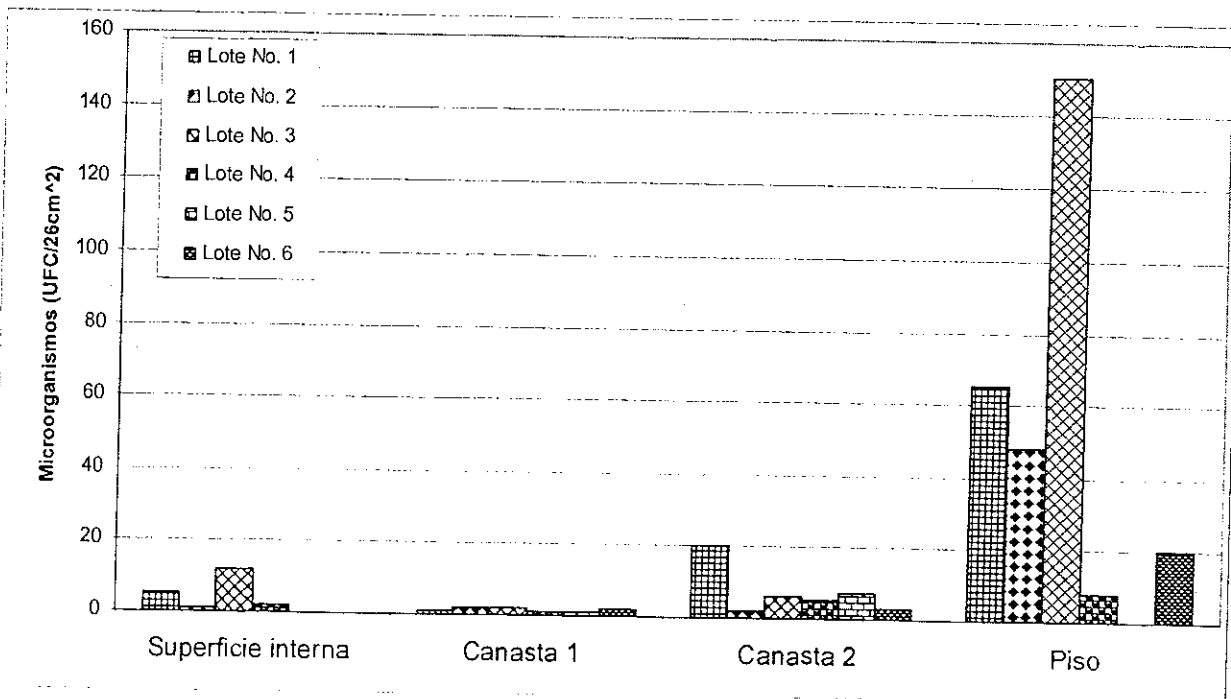
Gráfica No. 6: Trazas Microbiológicas en el mezclador Henschel, posterior a la sanitización de cada uno de los seis lotes



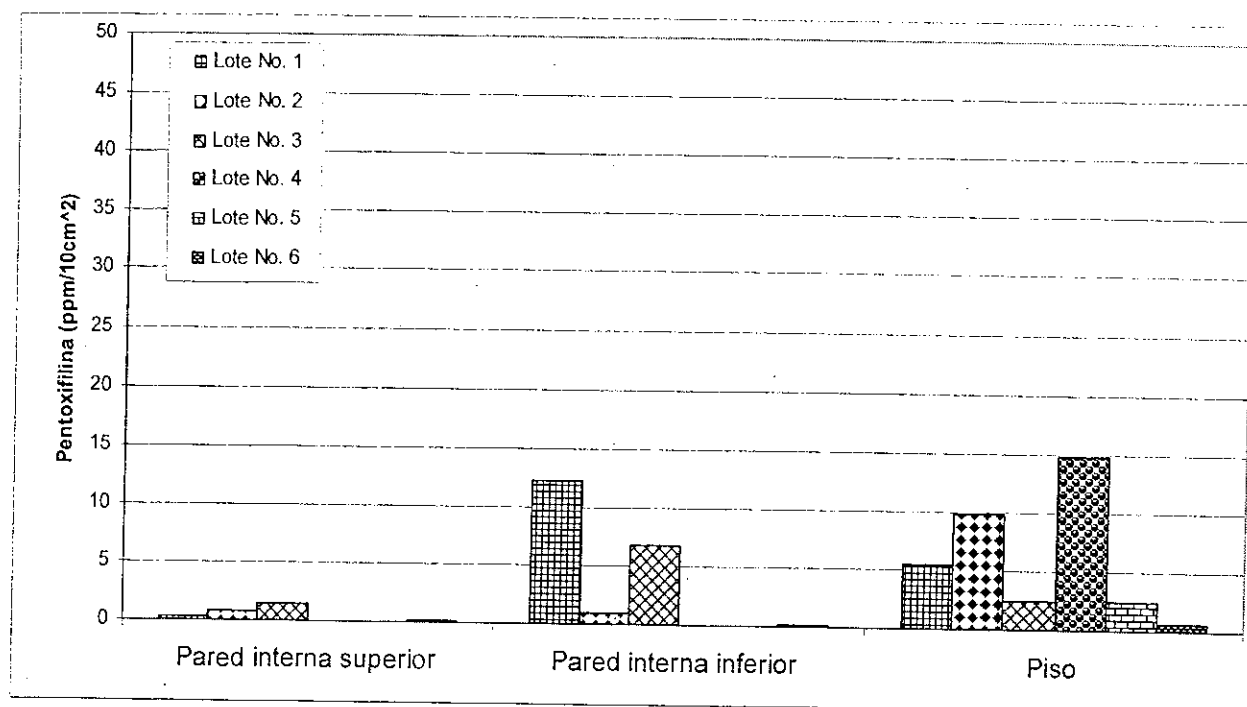
Gráfica No. 7: Trazas de Pentoxifilina en el horno de cama fluida Glatt, posterior a la sanitización de cada uno de los seis lotes.



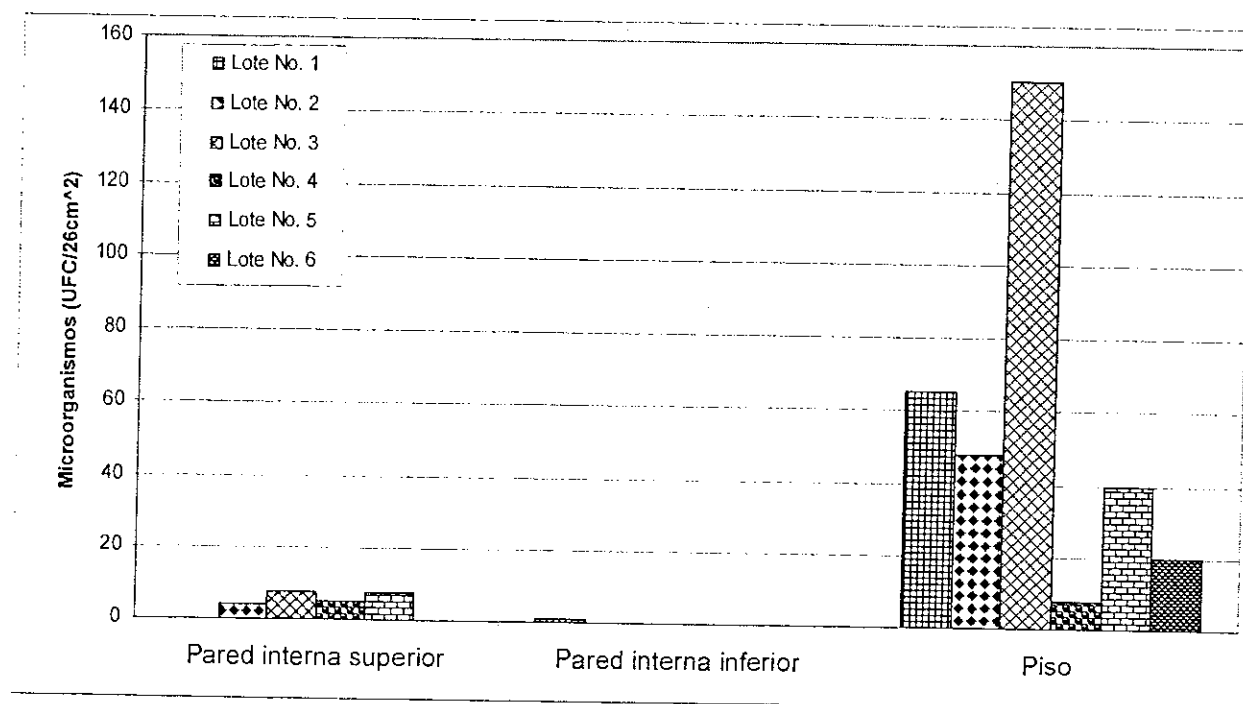
Gráfica No. 8: Trazas microbiológicas en el horno de cama fluida Glatt, posterior a la sanitización de cada uno de los seis lotes.



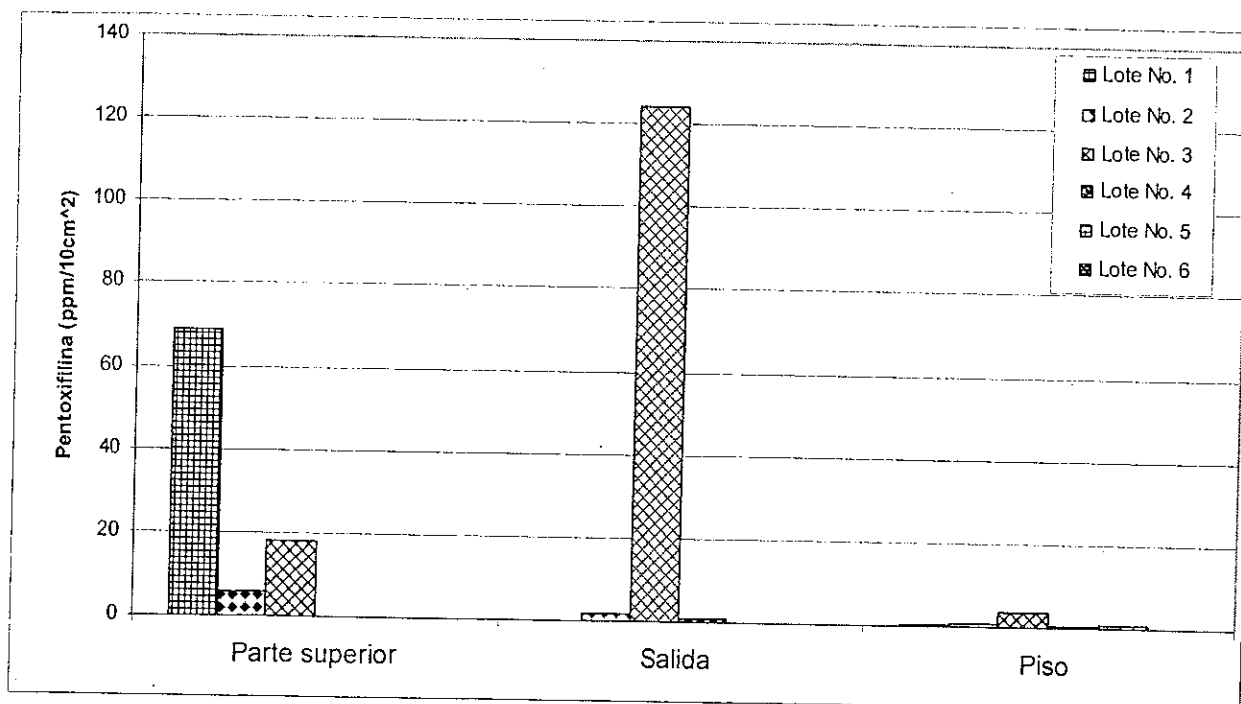
Gráfica No. 9: Trazas de Pentoxifilina en el granulador Alexander, posterior a la sanitización de cada uno de los seis lotes.



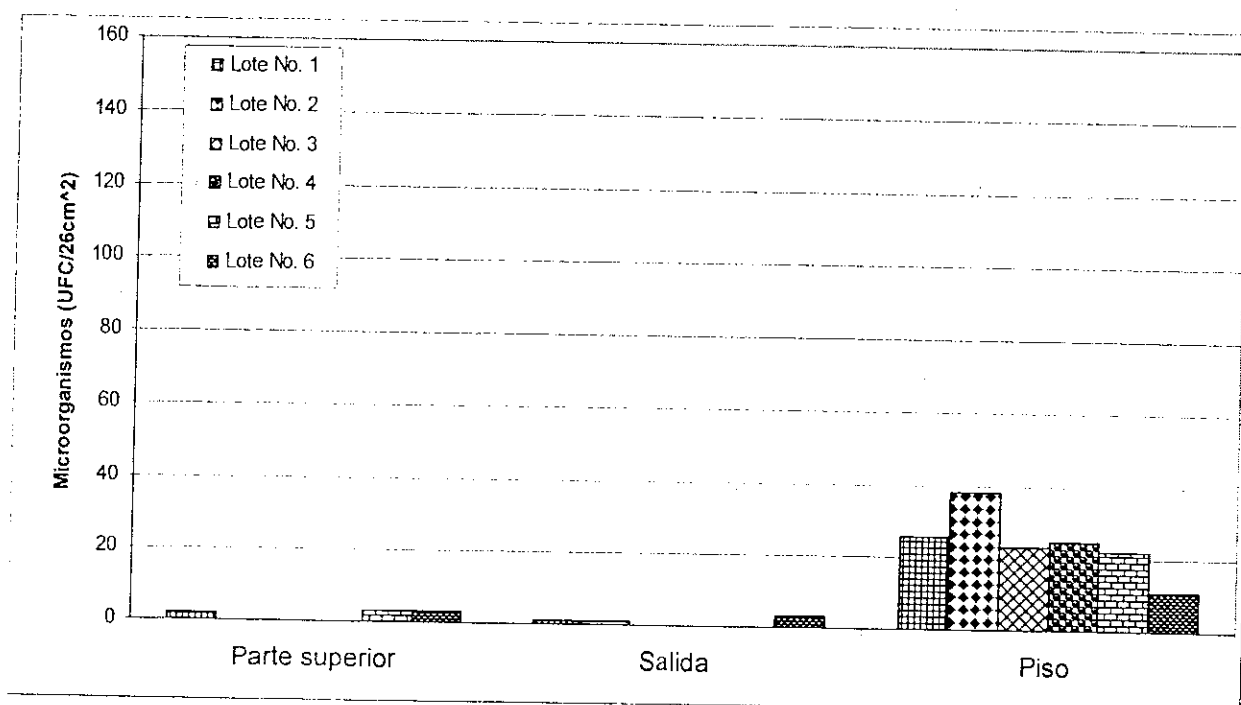
Gráfica No. 10: Trazas microbiológicas en el granulador Alexander, posterior a la sanitización de cada uno de los seis lotes.



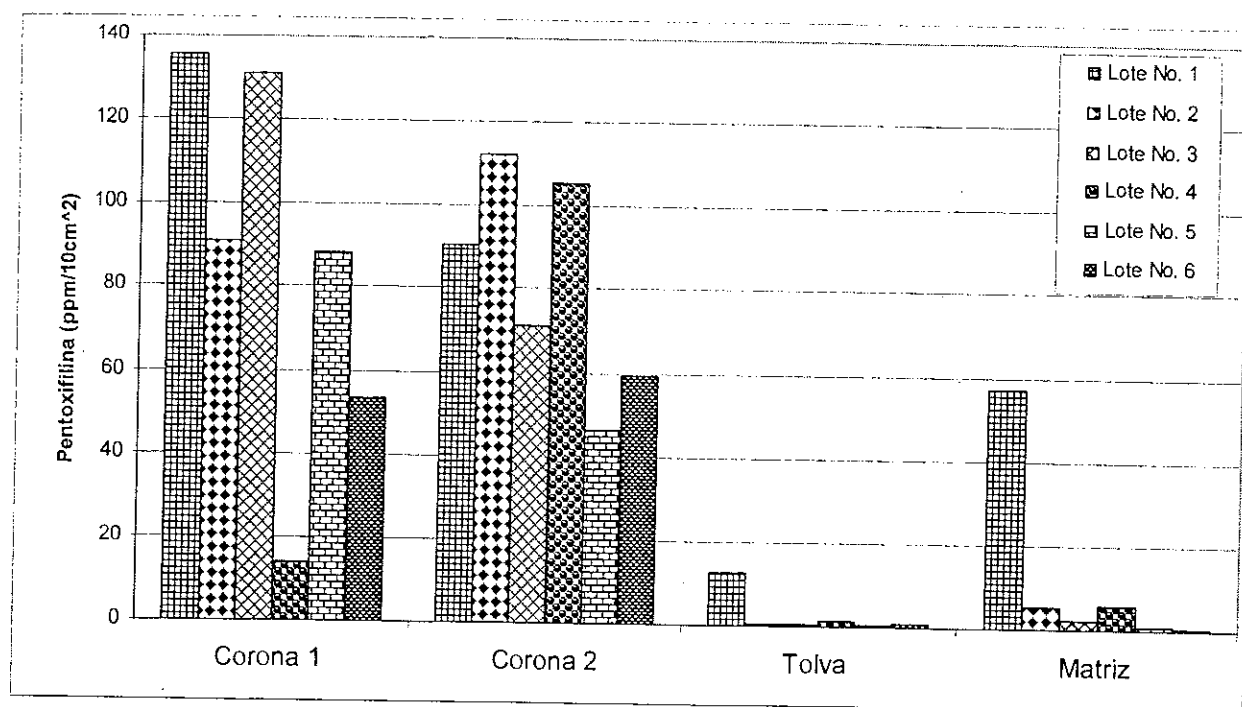
Gráfica No. 11: Trazas de Pentoxifilina en el mezclador de doble cono Engelsmann, posterior a la sanitización de cada uno de los seis lotes.



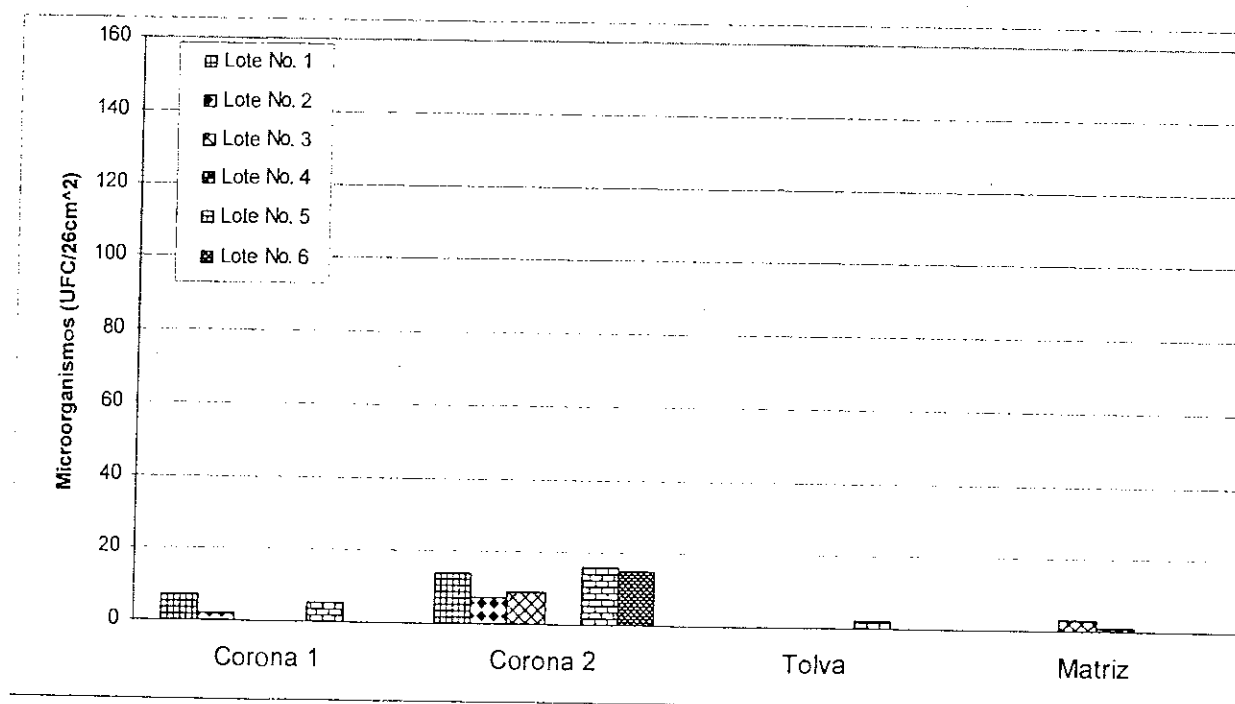
Gráfica No. 12: Trazas microbiológicas en el mezclador de doble cono Engelsmann, posterior a la sanitización de cada uno de los seis lotes.



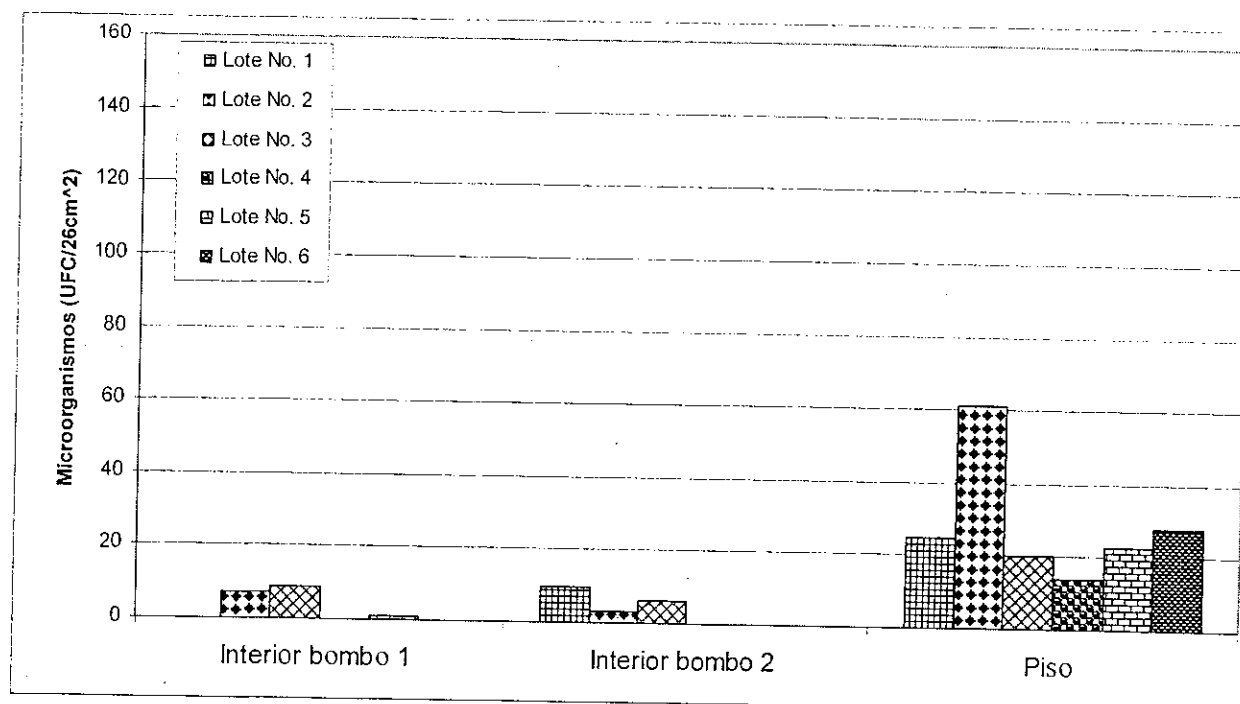
Gráfica No. 13: Trazas de Pentoxifilina en la tableadota Fette, posterior a la sanitización de cada uno de los seis lotes.



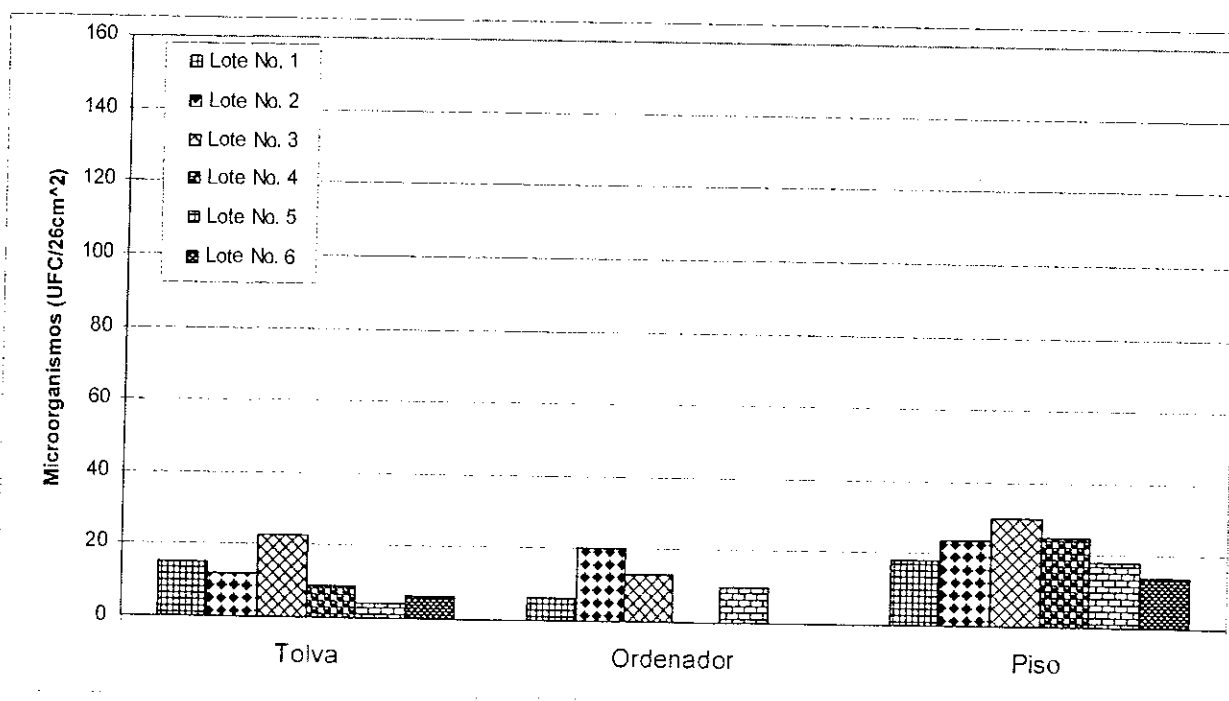
Gráfica No. 14: Trazas microbiológicas en la tableadota Fette, posterior a la sanitización de cada uno de los seis lotes.



Gráfica No. 15: Trazas microbiológicas en los bombos de grageado Brucks, posterior a la sanitización de cada uno de los seis lotes.



Gráfica No. 16: Trazas microbiológicas en la blisteadora Uhlmann 563, posterior a la sanitización de cada uno de los seis lotes.



VII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Mediante el trabajo de investigación, se determinó qué agentes de limpieza eliminan la mayor cantidad de trazas de Pentoxifilina y contenido microbiológico. Para ello, se “muestrearon” los equipos en las áreas que están en contacto con el principio activo durante la elaboración de los comprimidos, posterior a su sanitización con los agentes de limpieza No. 1 y 2, o con los agentes de limpieza No. 3 y 4.

Antes de iniciar el muestreo, se elaboró un protocolo de recuperación de trazas en placa, en el cual se definieron las condiciones cromatográficas más apropiadas para determinar el contenido de Pentoxifilina en una solución. Luego de una serie de pruebas, se acordó emplear una columna cromatográfica LiChrospher RP-Select B, Tamaño (mm): 4 x 250, con un tamaño de partícula de 5µm. Las otras condiciones se indican en la Tabla No. 1.

Al llevar a cabo la recuperación de trazas de Pentoxifilina en placas, se determinó que los hisopos de poliéster de cabeza cuadrada, recuperan un 92.04 % del principio activo que se encuentra en superficies de acero inoxidable. El factor de recuperación es aceptado, pues el valor ideal debe ser mayor al 75% (ver pág. No. 10). El dato obtenido es preciso y exacto, ya que para cada una de las tres concentraciones a las cuales se llevó a cabo la recuperación, se emplearon 20 placas de acero inoxidable. También se puede observar en la tabla No. 3 que los hisopos empleados para la recuperación de trazas no interfieren con el principio activo, ya que al añadirlos a las soluciones que contenían la misma concentración de Pentoxifilina que las soluciones empleadas para la recuperación de trazas en placa, se obtuvo un 100.13% de la concentración a la cual se encontraba inicialmente. Con estos dos datos, se pudo determinar de una manera más confiable la cantidad de Pentoxifilina que se encuentra en el equipo muestreado.

Según los resultados obtenidos de los seis lotes muestreados, se determinó que los agentes de limpieza No. 1 y 2 dejan menor cantidad de trazas de Pentoxifilina y microbiológicas que los agentes de limpieza No. 3 y 4, cumpliéndose la hipótesis planteada al inicio. A partir de los datos de la Tabla No. 4, se puede apreciar que el agente de limpieza No. 3 deja 2.8 veces más trazas del principio activo en el equipo de manufactura de Pentoxifilina que el agente de limpieza No. 1. De igual manera, el agente de limpieza No. 4 dejó 3.1 veces más Unidades Formadoras de Colonias (UFC) que el agente de limpieza No. 2.

En la Gráfica No. 1, se puede observar claramente que, en promedio, los tres lotes donde se evaluó la limpieza efectuada con el agente de limpieza No. 1, se encontró una menor cantidad de trazas de Pentoxifilina que en los tres lotes donde se llevó a cabo la limpieza con el agente de limpieza No. 3. Nótese que no se presentan datos de las áreas de grageado ni de blisteado, ya que en estos equipos no se encontraron

trazas de principio activo. Esto se debe a que al pasar la Pentoxifilina por estos puntos, esta ya no se encuentra en forma de polvo, haciendo poco probable que deje trazas.

También se obtuvo el promedio de las trazas microbiológicas encontradas en los tres lotes donde se muestreó la desinfección del equipo llevada a cabo con el agente de limpieza No. 2 y de los microorganismos encontrados posterior a la desinfección con el agente de limpieza No. 4, lo cual se puede apreciar en la Gráfica No. 2. Obsérvese que en casi todos los puntos de los equipos muestreados, hay una mayor cantidad de UFC luego de emplear el agente de limpieza No. 4 que la cantidad encontrada luego de utilizar el agente de limpieza No. 2. También hay cinco puntos que no cumplen con los límites establecidos (50 UFC/26 cm², véase pág. No. 21) para clasificar al primer desinfectante como apto para ser empleado en esta área.

En el caso del agente de limpieza No. 3, a pesar de eliminar menor cantidad de trazas del principio activo, no se le puede considerar como una solución de limpieza no apta para este tipo de áreas en la industria farmacéutica, ya que en ningún momento sobrepasó las 400 ppm de Pentoxifilina permitidas en un área de 10 cm². Inclusive, hay escasos puntos en los cuales la limpieza con esta solución de limpieza eliminó una mayor cantidad de trazas de principio activo que al efectuar la limpieza de cualquiera de los tres lotes con el agente de limpieza No. 1. Esto se puede apreciar en la Gráfica No. 3, donde la balanza P1 y la cabina de pesado en el área de pesas (Lote No. 1) no reportaron trazas no detectables de Pentoxifilina.

Este no es el caso del agente de limpieza No. 4, ya que luego de efectuar la desinfección del equipo con el mismo, sobrepasó las 50 UFC/26 cm² permitidas en nueve puntos muestreados de los lotes No. 1, 2 y 3. Ocho de esos nueve puntos son el piso del área donde se encuentra el equipo. Esto no es tan crítico en función de contaminación microbiológica del medicamento, ya que estos no pasan por el piso. Sin embargo, se infiere que el desinfectante es menos eficaz que el agente de limpieza No. 1, ya que estos valores no se alcanzan en ningún punto de los equipos muestreados posterior a su desinfección con este último biocida.

Entre los microorganismos encontrados en los equipos, posterior a la desinfección con el agente de limpieza No. 2 o 4, están: cocos Gram +/-, bacilos Gram +/-, levaduras y hongos. Esto es muy importante, ya que indica que ambos desinfectantes tienen un espectro de acción similar, haciendo que su comparación sea válida. Sin embargo, hubo un punto en el cual se encontró *Pseudomona aeruginosa* y *Enterobacter cloacae*. Casualmente, es el mismo punto en el cual se encontró la mayor cantidad de UFC (153). Este se localizó posterior a la desinfección del lote No. 1 con el agente de limpieza No. 4 (ver Gráfica No. 6) en la tapadera de salida del mezclador Henschel. El haber encontrado estos microorganismos patológicos en el equipo de manufactura de medicamentos, hace al desinfectante menos apto para ser utilizado en esta área.

El equipo donde se encontró la mayor cantidad de trazas de principio activo posterior a la limpieza fue la tableteadora Fette (ver Gráfica No. 13), independientemente de qué solución de limpieza se haya utilizado. Las matrices y la tolva alimentadora de polvo no presentaron valores altos. Sin embargo, las dos coronas sí lo hicieron, ya que son puntos extremadamente difíciles de limpiar. A pesar de los valores altos, ninguno llegó a pasar las 400 ppm/10 cm² de Pentoxifilina permitidas.

El caso anterior es un ejemplo que la sanitización del equipo no depende solamente del agente de limpieza, sino también del operario que efectúa la limpieza. Probablemente la persona que realizó la limpieza de la tableteadora no tenía la misma experiencia en sanitización de equipo que las personas que elaboraron la limpieza y desinfección de los demás equipos, lo cual explica los valores tan elevados de Pentoxifilina. Sin embargo, a pesar que no se pudo disponer de solamente una persona para que efectuara la sanitización de todas las áreas y equipos, fue el mismo operario del equipo quien llevó a cabo la limpieza y desinfección del mismo en todos los lotes muestreados, guiándose por el Procedimiento de Operaciones Estándar de Limpieza y Desinfección en el Área Farmacéutica.

La razón por la cual los agentes de limpieza No. 3 y 4, no son tan efectivos como los agentes de limpieza No. 1 y 2, probablemente se debe a la composición de los mismos. Nótese que el agente de limpieza No. 3, es un agente limpiador y sanitizante (ver ficha técnica en Anexos). El hecho de contener un detergente y un desinfectante en la misma solución, hace que muchas veces se inhiba la acción de alguno de los dos. Si esto sucedió, explica la cantidad elevada de trazas de Pentoxifilina en el equipo, pues el desinfectante no permitió la acción correcta del detergente. Bajo estas condiciones, el desinfectante que se empleó posterior a la limpieza del equipo, no pudo actuar de manera correcta, ya que encontró demasiadas trazas de polvos en el equipo, lo cual también inhibe su acción biocida. Si esto último es cierto, el agente de limpieza No. 4 puede llegar a ser más efectivo si se emplea posterior a la limpieza efectuada con un detergente eficaz, como lo puede ser el agente de limpieza No. 1.

Sin embargo, se esperaba que los agentes de limpieza No. 1 y 2, tuvieran una mejor eficacia para eliminar trazas microbiológicas y de principio activo en comparación con los agentes de limpieza No. 3 y 4. Esto se debe a que los primeros están elaborados para que su uso sea en la industria farmacéutica y cosmética, mientras que los últimos se hicieron para ser empleados en la industria alimenticia. Esta es importante tomarlo en cuenta, ya que muchos laboratorios farmacéuticos emplean agentes de limpieza que generalmente se utilizan en esta última industria, sin darse cuenta de la poca efectividad que estos tienen para remover trazas de principios activos de lotes de fabricación anteriores, aumentando así la probabilidad de propagar la contaminación cruzada.

VIII. CONCLUSIONES

- La limpieza del equipo empleado para la manufactura de tabletas de Pentoxifilina con el agente de limpieza No. 3 deja 2.8 veces más trazas de principio activo que la limpieza del mismo equipo con el agente de limpieza No. 1.
- La sanitización del equipo empleado para la manufactura de tabletas de Pentoxifilina con los agentes de limpieza No. 1 y 2 dejan 3.1 veces menos cantidad de Unidades Formadoras de Colonias (UFC) que la sanitización del mismo equipo con los agentes de limpieza No. 3 y 4.
- Los agentes de limpieza que contienen detergentes y desinfectantes en una misma solución no son tan efectivos como los detergentes y desinfectantes por separado, ya que la acción que cumple uno se puede ver inhibida por la presencia del otro.
- La sanitización de un área no solamente depende de la efectividad de los agentes de limpieza, sino también del operario que la efectúa.
- En el protocolo de recuperación de trazas en placa, se acordó que el cromatógrafo HPLC debe emplear una columna cromatográfica LiChrospher RP-Select B, Tamaño (mm): 4 x 250, con un tamaño de partícula de 5µm, y que su detector UV/VIS debe estar a una longitud de onda de 235 nm para poder detectar la Pentoxifilina.
- Mediante la recuperación de trazas en placas, se determinó que los hisopos de poliéster de cabeza cuadrada, recuperan un 92.04 % del principio activo que se encuentra en superficies de acero inoxidable.
- Se encontraron trazas de Pentoxifilina en algunos puntos del equipo empleado para la manufactura de comprimidos posterior a la limpieza con el agente de limpieza No. 1 y también posterior a la limpieza con el agente de limpieza No. 3, pudiéndose emplear cualquiera de las dos en estas áreas, ya que las trazas no sobrepasaron las 400 ppm/10 cm² permitidas.
- Se encontraron restos microbiológicos en algunos puntos del equipo empleado para la manufactura de comprimidos posterior a la desinfección del equipo con los agentes de limpieza No. 2 y también posterior a la limpieza con el agente de limpieza No. 4, pero este último no puede ser empleado para la desinfección de estas áreas, ya que en varios puntos se encontraron más de 50 UFC/26 cm² y en un punto se encontró *Pseudomona aeruginosa* y *Enterobacter cloacae*.
- Los agentes de limpieza No. 1 y 2 son más eficaces para la sanitización del equipo empleado en la manufactura de tabletas de Pentoxifilina que los agentes de limpieza No. 3 y 4.

IX. RECOMENDACIONES

- La limpieza del equipo que se utiliza en la manufactura de tabletas de Pentoxifilina, puede efectuarse con el agente de limpieza No. 1, ya que es más efectivo que el agente de limpieza No. 3, a pesar que este último una opción aceptable.
- La desinfección del equipo empleado en la industria farmacéutica, puede efectuarse con el agente de limpieza No. 2.
- Adquisición de detergentes y desinfectantes que sean fabricadas para uso en la industria farmacéutica y no para la industria alimenticia.
- Adquisición de detergentes y desinfectantes en soluciones distintas para evitar antagonismo entre ellos.
- Capacitación a una o dos personas para que solamente ellas efectúen la sanitización de todas las áreas, para que se asegure una remoción similar de sustancias blanco en todos los equipos.
- Otro muestreo del mismo equipo en los mismos puntos críticos que determine las trazas de los agentes de limpieza posterior a la sanitización del mismo.
- Un estudio de la efectividad de otros detergentes contra la efectividad del agente de limpieza No. 1 para la remoción de trazas de Pentoxifilina.
- El desarrollo de un nuevo estudio que compruebe la eficacia de los agentes de limpieza No. 2 y 4, luego de haber limpiado el área con el mismo detergente, determinando si el mal desempeño del agente de limpieza No. 4 se debe a al agente de limpieza No. 3.
- La ejecución de un estudio que determine la eficacia del agente de limpieza No. 1 frente a otros principios activos para que se aseguren los resultados obtenidos.

X. BIBLIOGRAFÍA

- (1) *Guidance for industry: Q7A good manufacturing practice guidance for active pharmaceutical ingredients*. 2001. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER).
<http://www.fda.gov/cder/guidance/4286fnl.htm>
- (2) Iraizoz, A. 2005. *Validación de métodos de limpieza*, Universidad de La Habana, Instituto de Farmacia y Alimentos, Cuba.
- (3) Jenkins, K., A. J. Vanderwielen, «Cleaning validation an overall perspective», *Pharmaceutical Technology Magazine*.
- (4) Martínez, I. 1998. *Cualificación del proceso de limpieza de áreas y equipo para la manufactura de Comprimidos en una industria farmacéutica*, Universidad del Valle de Guatemala.
- (5) McCulloch, E. 1936. *Disinfection and sterilization*, Lea & Febiger, Philadelphia, USA.
- (6) Mullen, M., G. Fourman. 1993. «Determine cleaning validation acceptance limits for pharmaceutical manufacturing operations», *Pharmaceutical Technology Magazine*.
- (7) *Points to be considered for cleaning validation*. 1998. Technical Report No. 29, *Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, Vol. 52, Number 6.
- (8) *Recommendations on validation master plan installation and operational qualification non-sterile process validation cleaning validation*. 2004. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme.
- (9) Rohsner, D. 1995. «The composition of cleaning agents for pharmaceutical industry», *Pharmaceutical Engineering*.
- (10) Rollings, M. 1994. *Determining Residual Cleaning Limits (RCL)- Acceptance criteria for cleaning validation*. -QA-Operations.

- (11) Salvage, B. 1999. «Absolute cleanliness», Cleanroom Technology Magazine.
- (12) Salvage, B. 1999. «Ensuring sterile surfaces within the cleanroom», Manufacturing Chemist Magazine.
- (13) *Starting materials: pharmaceutical excipients*. 2001. World Health Organization, WHO Good Manufacturing Practices.
http://www.who.int/medicines/organization/qsm/activities/qualityassurance/gmp/gmptwo_pharex.html

ANEXOS

TABLAS DE RESULTADOS

Tabla A-1: Promedio de las trazas de Pentoxifilina y Unidades Formadoras de Colonia de los seis lotes.

Equipo	Punto muestreado	Agente de limpieza No. 3 y 4		Agente de limpieza No. 1 y 2	
		Trazas de Pentoxifilina (ppm/10 cm ²)	Trazas microbiológicas (UFC/26cm ²)	Trazas de Pentoxifilina (ppm/10 cm ²)	Trazas microbiológicas (UFC/26cm ²)
Pesas	Balanza	6.474	24.00	1.162	4.333
	Cabina de pesado	2.661	18.00	2.634	11.00
	Piso	9.563	56.00	5.053	23.00
Mezclador Henschel	Tapadera de entrada	4.172	1.667	0.6965	0.3333
	Pared interna	12.16	21.67	0.1687	4.000
	Salida del mezclador	16.79	5.67	0.6061	2.000
	Tapadera de salida	2.004	55.67	0	0.6667
	Piso	9.573	106.0	0.1169	22.67
Horno de Cama Fluida Glatt	Superficie interna	12.93	6.000	0	0.6667
	Canasta 1	1.102	1.667	0.05982	1.333
	Canasta 2	4.737	9.333	0.06200	5.000
	Piso	1.994	87.67	2.276	9.333
Granulador Alexander	Pared interna superior	0.8254	4	0.07735	4.333
	Pared interna inferior	6.613	0.3333	0.06873	0
	Piso	5.896	87.67	5.952	22.67
Mezclador Engelsman	Parte superior	30.856	0.6667	0	2
	Salida	41.94	0.66667	0.3788	1
	Piso	1.682	29.00	0.4402	19.33
Tableteadora Fette	Corona 1	119.2	3.000	51.99	1.667
	Corona 2	91.30	10.00	50.46	10.33
	Tolva	4.562	0	0.8184	0.66667
	Matriz	21.52	1.000	2.4222	0.3333
Bombos de Grageado Brucks	Interior bombo 1	N/A	5.333	N/A	0.3333
	Interior bombo 2	N/A	6.333	N/A	0
	Piso	N/A	35.33	N/A	21.67
Blisteadora Uhlmann 563	Tolva	N/A	16.67	N/A	6.333
	Ordenador	N/A	13.00	N/A	3.333
	Piso	N/A	24.00	N/A	19.00

Tabla A-3: Trazas de Pentoxifilina y microorganismos posterior a la limpieza de los lotes No. 3 y 4

Equipo	Punto muestreado	Lote No. 3						Lote No. 4							
		Trazas de Pentoxifilina (ppm/10 cm ²)		Trazas microbiológicas (UFC/26cm ²)		Cumple		Trazas de Pentoxifilina (ppm/10 cm ²)		Cumple		Trazas microbiológicas (UFC/26cm ²)		Cumple	
		SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO
Pesas	Balanza P1	13.89	X	11.00	X	0.8704	X	2.000	X	2.000	X	2.000	X	2.000	X
	Cabina de pesado	5.028	X	15.00	X	3.378	X	6.000	X	6.000	X	6.000	X	6.000	X
	Piso	15.33	X	21.00	X	3.549	X	21.00	X	21.00	X	21.00	X	21.00	X
Mezclador Henschel	Tapadera de entrada	1.568	X	0	X	2.090	X	0	X	0	X	0	X	0	X
	Pared interna	2.836	X	10.00	X	0.5061	X	10.00	X	2.000	X	2.000	X	2.000	X
	Salida del mezclador	5.398	X	10.00	X	0.5268	X	10.00	X	0	X	0	X	0	X
	Tapadera de salida	2.950	X	12.00	X	N/D	X	12.00	X	2.000	X	2.000	X	2.000	X
Horno de Cama Fluida Glatt	Piso	1.685	X	150.0	X	N/D	X	150.0	X	8.000	X	8.000	X	8.000	X
	Superficie interna	4.918	X	12.00	X	N/D	X	12.00	X	2.000	X	2.000	X	2.000	X
	Canasta 1	0.7540	X	2.000	X	N/D	X	2.000	X	1.000	X	1.000	X	1.000	X
	Canasta 2	12.32	X	6.000	X	N/D	X	6.000	X	5.000	X	5.000	X	5.000	X
	Piso	4.951	X	150.0	X	N/D	X	150.0	X	8.000	X	8.000	X	8.000	X
Granulador Alexander	Pared interna superior	1.420	X	8.000	X	N/D	X	8.000	X	5.000	X	5.000	X	5.000	X
	Pared interna inferior	6.747	X	0	X	N/D	X	0	X	0	X	0	X	0	X
	Piso	2.365	X	150.0	X	N/D	X	150.0	X	8.000	X	8.000	X	8.000	X
	Parte superior	18.09	X	0	X	14.79	X	0	X	0	X	0	X	0	X
	Salida	124.2	X	0	X	N/D	X	0	X	0	X	0	X	0	X
Mezclador Engelsman	Piso	3.753	X	23.00	X	0.9211	X	23.00	X	0	X	0	X	0	X
	Corona 1	131.1	X	0	X	0.4587	X	0	X	25.00	X	25.00	X	25.00	X
	Corona 2	71.21	X	9.000	X	14.25	X	9.000	X	0	X	0	X	0	X
	Tolva	0.6095	X	0	X	105.4	X	0	X	0	X	0	X	0	X
	Matriz	2.125	X	3.000	X	1.218	X	3.000	X	0	X	0	X	0	X
Bombos de Grageado Brucks	Interior bombo 1	N/A	X	9.000	X	5.935	X	9.000	X	1.000	X	1.000	X	1.000	X
	Interior bombo 2	N/A	X	6.000	X	N/A	X	6.000	X	0	X	0	X	0	X
	Piso	N/A	X	20.00	X	N/A	X	20.00	X	0	X	0	X	0	X
	Tolva	N/A	X	23.00	X	N/A	X	23.00	X	14.00	X	14.00	X	14.00	X
Blisteradora Uhlmann 563	Ordenador	N/A	X	13.00	X	N/A	X	13.00	X	9.000	X	9.000	X	9.000	X
	Piso	N/A	X	30.00	X	N/A	X	30.00	X	0	X	0	X	0	X
		N/A	X	30.00	X	N/A	X	30.00	X	25.00	X	25.00	X	25.00	X

Tabla A-4: Trazas de Pentoxifilina y microorganismos posterior a la limpieza de los lotes No. 5 y 6

Equipo	Punto muestreado	Lote No. 5					Lote No. 6						
		Trazas de Pentoxifilina (ppm/10 cm ²)	Cumple		Trazas microbiológicas (UFC/26cm ²)	Cumple		Trazas de Pentoxifilina (ppm/10 cm ²)	Cumple		Trazas microbiológicas (UFC/26cm ²)	Cumple	
			SÍ	NO		SÍ	NO		SÍ	NO		SÍ	NO
Pesas	Balanza Pl	1.252	X		0	X	1.364	X		11.00	X		
	Cabina de pesado	2.198	X		12.00	X	2.327	X		15.00	X		
	Piso	2.152	X		25.00	X	9.459	X		23.00	X		
Mezclador Henschel	Tapadera de entrada	N/D	X		1.000	X	N/D	X		0	X		
	Pared interna	N/D	X		1.000	X	N/D	X		9.000	X		
	Salida del mezclador	1.118	X		6.000	X	0.1739	X		0	X		
	Tapadera de salida	N/D	X		0	X	N/D	X		0	X		
	Piso	N/D	X		40.00	X	0.3508	X		20.00	X		
Horno de Cama Fluida Glatt	Superficie interna	N/D	X		0	X	N/D	X		0	X		
	Canasta 1	N/D	X		1.000	X	0.1795	X		2.000	X		
	Canasta 2	N/D	X		7.000	X	0.1860	X		3.000	X		
	Piso	0.9942	X		0	X	3.305	X		20.00	X		
	Pared interna superior	N/D	X		8.000	X	0.2320	X		0	X		
Granulador Alexander	Pared interna inferior	N/D	X		0	X	0.2062	X		0	X		
	Piso	2.377	X		40.00	X	0.6849	X		20.00	X		
	Parte superior	N/D	X		3.000	X	N/D	X		3.000	X		
	Salida	N/D	X		0	X	0.2153	X		3.000	X		
	Piso	0.8619	X		22.00	X	N/D	X		11.00	X		
Tableteadora Fette	Corona 1	88.33	X		5.000	X	53.383	X		0	X		
	Corona 2	46.03	X		16.00	X	N/D	X		15.00	X		
	Tolva	0.4409	X		2.000	X	0.7960	X		0	X		
	Matriz	0.9482	X		0	X	0.3837	X		0	X		
	Interior bombo 1	N/A	X		1.000	X	N/A	X		0	X		
Bombos de Gragado Brucks	Interior bombo 2	N/A	X		0	X	N/A	X		0	X		
	Piso	N/A	X		23.00	X	N/A	X		28.00	X		
	Tolva	N/A	X		4.000	X	N/A	X		6.000	X		
Blisteradora Uhlmann 563	Ordenador	N/A	X		10.00	X	N/A	X		0	X		
	Piso	N/A	X		18.00	X	N/A	X		14.00	X		

PREPARACIÓN DE LOS AGENTES DE LIMPIEZA

Agente de limpieza No.	Nombre del activo	Preparación
1	Detergente alcalino, que contiene surfactantes	1 litro de agente / 19 litros de agua desmineralizada
2	Ácido acético, solución de peróxido de hidrógeno, ácido peroxiacético, ácido 1-octanesulfónico y ácido octanóico	2 ml de agente / 1 litro de agua desmineralizada
3	Biguanidina (0.2% como hidrocloreuro de biguanidina) y fenoletoxilado	20 ml de agente / 1 litro de agua desmineralizada
4	Cloros orgánicos (6.0% cloro activo) y sales inorgánicas	1 onza de agente / galón de agua desmineralizada

INFORMACIÓN DE MATERIALES DE SEGURIDAD DEL AGENTE DE LIMPIEZA No. 1

Descripción: detergente líquido, alcalino, que contiene surfactantes y agentes quelantes, para la industria farmacéutica y cosmética.

Aprobaciones: elaborado bajo normas GMP.

Componentes activos:

Hidróxido de sodio:

- No. CAS: 1310-73-2.
- %: 3.
- PEL: 2.
- TWA: 2C.

Agentes quelantes:

- No. CAS: mezcla.
- %: 1-5.
- PEL: no.
- TWA: no.

Propiedades físicas:

Concentrado:

- Aspecto: líquido límpido, de color amarillo.
- Solubilidad en agua: se mezcla con agua en todas as proporciones.
- pH: 13.9.
- Punto de ebullición: > 212 °F.
- Gravedad específica: 1.08 a 68 °F.
- Estabilidad de almacenamiento: 0 - 40°C.
- Densidad: 1.06 – 1,10 g/cm³*
- Índice de refracción n_D 20: 1,3922 – 1,3982*.
- Contenido de P: 0,17 %.
- Contenido de N: 0,66 %
- DQO:
 - (Demanda química de oxígeno) 745 – 785 mg O₂/g.
 - Temperatura de inflamabilidad: no corresponde.

Solución de aplicación:

- pH (1%, 20°C, agua desionizada): 11,5 – 12,5.
- Conductividad (1%, 20°C, agua desionizada): 3,08 ms/cm.
- Titulación (100 ml 1% solución, n/2 HCl, fenolftaleína): 2,3 – 2,5 ml*.
- Características de espuma: no forma espuma, T > 50°C.

*parámetros sujetos a control de productos entrantes

Compatibilidad de materiales: en las condiciones de aplicación descriptas a continuación, es compatible con:

- **Metales:** acero, acero inoxidable.
- **Plásticos:** PE, PP, PVC, Teflón.

Información de explosión y fuego:

Peligros especiales de fuego: ninguno.

Métodos de combatir el incendio: no permite la combustión.

Información de reactividad:

Estabilidad: estable bajo condiciones normales de uso y manejo.

Condiciones a evitar: reacciona con ácidos.

Procedimiento en caso de derrames (use equipo apropiado):

Limpieza: contenga el derrame; absorba el derrame con un material inerte. Limpie el residuo con agua y descarte en un desagüe sanitario; enjuague el área.

Descarte de desecho: consulte a las autoridades locales para los límites de desecho químico. El producto sin usar es corrosivo.

Información sobre peligros a la salud:

Efectos a la sobreexposición de la solución concentrada en:

- Ojos: causa quemaduras químicas. Puede causar ceguera. En caso de contacto con los ojos, es vital enjuagarse inmediatamente con agua.
- Piel: causa quemaduras químicas: El contacto puede que no cause dolor inmediato.
- Ingestión: peligroso, causa quemaduras químicas en boca, garganta y estómago.
- Inhalación: daños en la vías aéreas y pulmones, dependiendo de la cantidad y duración de la exposición. Los efectos varían desde irritación a bronquitis o neumonía. Personas con daño pulmonar pueden ser más afectadas.

Primeros auxilios:

Ojos: enjuague inmediatamente con agua fría. Remueva los lentes de contacto y continúe enjuagando por 15 minutos, levantando los párpados para que se lave el ojo por completo.

Piel: lave inmediatamente con suficiente agua por al menos 15 minutos mientras se remueve la ropa y zapatos. Descártelos o lávelos antes de volver a usarlos.

Ingestión: lave con agua la boca; tome uno o dos vasos grandes de agua. NO induzca al vómito. Nunca de nada por la boca a una persona inconciente.

Inhalación: si se inhala, busque aire fresco.

EN CASOS DE EMERGENCIA, CONSULTE A SU MÉDICO.

Medidas de protección:

Ojos: use lentes adecuados.

Piel: utilice cualquier guante de hule industrial.

Respiratorias: evite respirar los vapores del producto.

Otra información:

Sistema de información de material dañino:

Salud	3
Inflamable	0
Reactividad	0
Protección personal	-

INFORMACIÓN DE MATERIALES DE SEGURIDAD DEL AGENTE DE LIMPIEZA No. 2

Descripción: desinfectante para superficies.

Aprobaciones: registro de EPA (Environmental Protection Agency) No. 1677-158.

Composición, información en ingredientes:

Nombre:

- Ácido acético, 24%.
- Solución de peróxido de hidrógeno, 6.9%.
- Ácido peroxiacético, 4.4 %.
- Ácido 1-octanesulfónico, 1-5%.
- Ácido octanóico, 3.3 %.

Identificación de riesgos:

Estado físico: líquido.

Perspectiva general de emergencia: ¡Precaución! Causa irritación de ojos y quemaduras en la piel. Perjudicial si se ingiere. Causa irritación del tracto respiratorio. Oxidante. Contacto con otros materiales puede causar fuego. Evite el contacto con materiales combustibles. Evite el contacto con fuentes de chispas o calor. Evítese la luz solar directa. Descomposición al calor.

Efectos a la salud potencialmente agudos:

- Inhalación: irrita el sistema respiratorio. Puede ser fatal si se inhala.
- Ojos: corrosivo para los ojos.
- Ingestión: dañino si se ingiere. Puede causar quemaduras a la boca, garganta y estómago.
- Piel: corrosivo a la piel. Puede ser fatal si se absorbe a través de la piel.

Medidas de primeros auxilios:

Contacto con los ojos: en caso de contacto, enjuague inmediatamente los ojos con agua fría. Remueva lentes de contacto y continúe enjuagando con suficiente agua al menos por 15 minutos. Asista al médico inmediatamente.

Contacto con la piel: en caso de contacto, enjuague la piel inmediatamente con suficiente agua al menos por 15 minutos mientras remueve la ropa y zapatos contaminados. Lave la ropa antes de reutilizarse. Limpie minuciosamente los zapatos antes de reutilizarse. Asista al médico inmediatamente.

Inhalación: si se inhala, busque aire fresco. Si no respira, de respiración artificial. Si se dificulta la respiración, de oxígeno. Asista al médico.

Ingestión: Enjuague la boca; luego beba uno o dos vasos grandes de agua. NO induzca el vómito a menos que sea indicado por personal médico. Nunca de nada por la boca a una persona inconsciente. Asista al médico inmediatamente.

Medidas en incendios:

Punto de flasheo: > 100°C.

Instrucciones en caso de incendio: use un agente extintor apropiado para el fuego alrededor. Prevenga el esparcimiento del producto. Este material incrementa el riesgo de fuego y puede ayudar a la combustión. Su contacto con combustible puede causar fuego.

Equipo de protección para bomberos: los bomberos deben usar equipo protector y aparatos de respiración auto-contenidos con mascarilla facial completa que opere con presión positiva.

Medidas en derrames accidentales:

Precaución del personal: inmediatamente contacte al personal de emergencia. Elimina todas las fuentes de ignición. Mantenga al personal innecesario alejado. Use equipo de protección apropiado. No toque ni camine a través del material derramado.

Precauciones Ambientales: evite la dispersión del material derramado y su contacto con el suelo, fuentes de agua, drenajes y desagües.

Métodos para la limpieza: si el personal de emergencia no esta disponible, contenga el material derramado.

Para pequeños derrames añada un absorbente y use un medio que no induzca chispas o a prueba de explosiones para transferir el material a un contenedor apropiado de desechos. Para derrames grandes, evite el esparcimiento del material derramado o conténgalo para que no alcance alguna fuente de agua. Coloque el material derramado en un contenedor apropiado para desechos.

Manejo y almacenamiento:

Manejo: evite el contacto con los ojos, piel o ropa. Evite respirar su vapor. Lávese minuciosamente después de su manejo.

Almacenamiento: manténgase fuera del alcance de los niños. Manténgase en un contenedor cerrado.

Mantenga el contenedor en un lugar fresco y ventilado. Separe de materiales reductores y combustibles.

Almacene entre -5 y 40°C.

Control de exposición, protección del personal:

Control de Ingeniería: provea exclusas de ventilación y otros controles de ingeniería para permitir concentraciones de vapor abajo del límite ocupacional de exposición. Asegure la presencia de estaciones de lavado de ojos y regaderas de seguridad cerca del lugar de trabajo.

Protección personal:

- Ojos: use lentes. Para exposiciones continuas o severas, utilice protector facial.
- Manos: use guantes resistentes químicos.
- Piel: use delantal sintético, otro equipo protector necesario para prevenir el contacto con la piel.
- Respiración: durante la fumigación utilice equipo apropiado para respirar.

<u>Nombre</u>	<u>Límites de exposición</u>
Ácido acético	<p>ACGIH TLV (United States, 9/2004).</p> <p>STEL: 37 mg/m³ 15 minutos. Forma: Todas.</p> <p>STEL: 15 ppm 15 minutos. Forma: Todas.</p> <p>TWA: 25 mg/m³ 8 horas. Forma: Todas.</p> <p>TWA: 10 ppm 8 horas. Forma: Todas .</p> <p>OSHA PEL (United States, 6/1993).</p> <p>TWA: 25 mg/m³ 8 horas. Forma: Todas.</p> <p>TWA: 10 ppm 8 horas. Forma: Todas.</p>
Solución peróxido de hidrógeno	<p>ACGIH TLV (United States, 5/2004).</p> <p>TWA: 1.4 mg/m³ 8 horas. Forma: Todas.</p> <p>TWA: 1 ppm 8 horas. Forma: Todas.</p> <p>OSHA PEL (United States, 6/1993).</p> <p>TWA: 1.4 mg/m³ 8 horas. Forma: Todas.</p> <p>TWA: 1 ppm 8 horas. Forma: Todas.</p>

Propiedades físicas y químicas:

Estado físico: líquido.

Color: incoloro.

Olor: pungente.

pH: 0.9 (100%).

Gravedad específica: 1.082 (Agua = 1).

Estabilidad y reactividad:

Estabilidad: este producto es estable. Se descompone con el calor.

Reactividad: extremadamente reactivo o incompatible con materiales orgánicos, alcalinos. Reactivo con metales. Incompatible con solventes clorados.

Productos de descomposición dañinos: oxígeno.

Información toxicológica:

Efectos a la salud potencialmente agudos:

- Inhalación: irrita el sistema respiratorio. Puede ser fatal si se inhala.
- Ojos: corrosivo para los ojos.
- Ingestión: dañino si se ingiere. Puede causar quemaduras a la boca, garganta y estómago.
- Piel: corrosivo a la piel. Puede ser fatal si se absorbe a través de la piel.
- Efecto crónico en humanos: contiene materiales que causan daños a los siguientes órganos: tracto respiratorio superior, piel, ojos, lentes o córnea, dientes.

Información ecológica:

Productos de degradación: estos productos son óxidos de carbono (CO, CO₂) y agua, óxidos de sulfuro (SO₂, SO₃...). Algunos óxidos metálicos.

Consideraciones de desecho:

Descarte al agua: la generación de desechos debe ser minimizado o evitado cuando sea posible. Evite derrames del material y su contacto con el suelo, fuentes de agua, drenajes y desagües. El deshecho de este producto, soluciones y cualquier intermediar debe cumplir con los requerimientos de protección ambiental, la legislación de tratamiento de desechos y cualquier requerimiento de las autoridades locales.

Información de transporte:

Información regulatoria	Número UN	Nombre de embarque propio	Clase	Grupo de empaque	Información adicional
Clasificación DOT	UN3109	Peróxido orgánico tipo F, (ácido peroxiacético, Tipo F, estabilizado)	5.2	II	<u>Cantidad limitada</u> Si

Información regulatoria:

Clasificación HCS: material oxidante, material corrosivo.

Regulaciones federales de E.E.U.U: SARA 302/304/311/312 sustancia extremadamente dañina: ácido peroxiacético. SARA 302/304 planificación y notificación de emergencia: ácido peroxiacético.

Otra información:

Sistema de información de material dañino:

Salud	3
Inflamable	0
Reactividad	1
Protección personal	C

INFORMACIÓN DE MATERIALES DE SEGURIDAD DEL AGENTE DE LIMPIEZA No. 3

Descripción: limpiador y sanitizante formulado para el control de microorganismos en superficies que tendrán contacto con alimentos.

Aprobaciones: no aplica.

Composición química: desinfectante y tensioactivos; biguanidina (0.2% como hidrocloreto de biguanidina) y fenoletoxilado.

Información de precaución: evitar contacto con ojos, piel y mucosas. No ingerir contaminar alimentos cuando manipule el producto. Mantener fuera del alcance de los niños.

Datos Físicos:

Punto de congelación: no se aplica.

Punto de ebullición: no determinado.

Presión de vapor: no se aplica.

Apariencia: líquido transparente de color amarillo claro.

Olor: ninguno.

Peso específico: 1.00-1.03.

pH: 6.20-7.40.

pH al 1.00%: N.A.

Coefficiente agua en aceite: N.A.

Datos de reactividad:

Punto de flasheo: N.D.

Temperatura de ignición: N.D.

Límite de flamabilidad: ninguno.

Medios para extinguir el fuego: si es necesario, utilizar extintores de polvo químico o de dióxido de carbono.

Procedimiento especial para control del fuego: ninguno por ser solución acuosa.

Grado de inflamabilidad y riesgo de explosión: ninguno.

Estabilidad: estable a condiciones normales de temperatura y almacenamiento.

Riesgo de polimerización: ninguno.

Condiciones a evitar: envases mal cerrados.

Contenido de contaminantes: ninguno.

Sustancia que contribuye a la inestabilidad e incompatibilidad: residuos de detergentes.

Sensibilidad al impacto: ninguno.

Sensibilidad al almacenamiento estático: ninguno.

Efectos a la exposición:

Contacto con los ojos: puede resultar irritante.

Contacto con la piel: puede ser irritante en personas de piel sensible, o bien alérgicas.

Absorción por la piel: no se produce.

Inhalación: no se produce.

Ingestión: puede causar irritación en la boca y región gástrica.

Límites a la exposición: no están determinados.

Efectos a la exposición:

Exposición aguda: Irritación en ojos, piel y mucosas.

Exposición crónica (incluye sensibilidad, teratogénesis, mutagénesis, productos sinérgicos): no es genotóxico.

Condiciones de atención médica general si se agrava la exposición: acudir inmediatamente al médico.

Emergencia y primeros auxilios:

Ojos: lavar con abundante agua.

Piel: lavar con abundante agua si se llegara a producir irritación.

Inhalación: no se produce.

Ingestión: no inducir al vómito, tomar grandes cantidades de lecho o de agua y consultar inmediatamente al médico.

Medicamento: consultar al médico.

Protección especial:

Requerimiento de ventilación: ambiental.

Recomendación al personal:

- Respiratorio: no es necesario.
- Ojos: no es necesario.
- Guantes: si los considera necesarios.
- Vestuario: uniforme de trabajo.
- Zapatos: cerrados.

Almacenamiento y manejo:

Requerimiento para el manejo de este producto: evitar derrames innecesarios.

Almacenamiento: en un área fresca y ventilada.

Procedimiento por derrame:

Procedimiento: lavar con abundante agua.

Método para descartar: al drenaje.

Datos de transporte:

Clasificación: sanitizante.

Sustancias peligrosas: ninguna.

Biodegradabilidad: el producto es parcialmente biodegradable.

Otra información:

Sistema de información de material dañino:

Salud	1
Inflamable	0
Reactividad	0
Peligros especiales	0

INFORMACIÓN DE MATERIALES DE SEGURIDAD DEL AGENTE DE LIMPIEZA No. 4

Descripción: agente desinfectante de áreas de trabajo pesado en la industria alimenticia, tales como cevicherías, lecherías, fábricas de bebidas, procesadoras de vegetales, rastros y otras industrias donde existen tanques, recipientes y tuberías que procesan productos de consumo humano.

Aprobaciones: las materias primas están aprobadas por el Code of Federal Regulations, Food and Drugs, Sub-parte 178.1010.

Composición química: cloros orgánicos (6.0% cloro activo) y sales inorgánicas.

Información de precaución: ligeramente corrosivo. Causa daño a la piel y ojos. Irritante de nariz y garganta. Quemarlo puede producir generación de cloro y gases tóxicos. No permita el contacto con ojos, piel o ropa, use guantes y mascarilla cuando manipule grandes cantidades. No ingiera alimentos, bebidas, ni fume en esta área de trabajo.

Datos físicos:

Punto de congelación: no se aplica.

Punto de ebullición: no se aplica.

Presión de vapor: no se aplica.

Apariencia: polvo blanco.

Olor: fuerte a cloro.

Peso específico: no determinado.

pH: no se aplica.

pH al 1.00%: 6.60.

Coefficiente agua en aceite: no se aplica.

Contenido de cloro: 6.50-7.50%.

Datos de reactividad:

Punto de flasheo: no se aplica.

Temperatura de ignición: no determinado.

Límite de flamabilidad: no se aplica.

Medios para extinguir el fuego: extinguidotes de polvo seco tipo A, si fuera necesario.

Procedimiento especial para control del fuego: ninguno.

Grado de inflamabilidad y riesgo de explosión: ninguno.

Estabilidad: estable a condiciones normales.

Riesgo de polimerización: ninguno.

Condiciones a evitar: recipientes mal cerrados, altas temperaturas, no almacene en áreas húmedas.

Contenido de contaminantes: no contiene.

Sustancia que contribuye a la inestabilidad e incompatibilidad: no mezclar con agentes reductores. Libera gases dañinos cuando se calienta a 440-460°F.

Sensibilidad al impacto: ninguno.

Sensibilidad al almacenamiento estático: ninguno.

Límites a la exposición: no están determinados

Efectos a la exposición:

Exposición aguda: irritación en ojos, piel y mucosas. Altamente dañino si es ingerido en grandes cantidades

Exposición crónica (incluye sensibilidad, teratogénesis, mutagénesis, productos sinérgicos): no es genotóxico.

Condiciones de atención médica general si se agrava la exposición: alejar al paciente del contacto del producto inmediatamente, consulte al médico. Informe de la sustancia ingerida, probable daño en las mucosas. Está contraindicado el lavado gástrico.

Emergencia y primeros auxilios:

Ojos: lavar con abundante agua durante 20 minutos.

Piel: retire el químico de la piel, ropa y lave con abundante agua.

Inhalación: alejar al paciente inmediatamente del contacto con el producto.

Ingestión: no inducir al vómito, consultar inmediatamente al médico. Facilite esta información, no de ácidos, ni bebidas carbonatadas, aceites o alcohol.

Medicamento: según la indicación del médico.

Protección especial:

Requerimiento de ventilación: ventilación general.

Recomendación al personal:

- Respiratorio: si fuera necesario.
- Ojos: si fuera necesario.
- Guantes: use guantes de hule. si considera necesario.
- Vestuario: uniforme de trabajo diario.
- Zapatos: cerrados.

Almacenamiento y manejo:

Requerimiento para el manejo de este producto: manipule con cuidado, evite levantar polvo. Disuelva con agitación.

Almacenamiento: en un área fresca y libre de humedad.

Procedimiento por derrame:

Procedimiento: recolecte lo derramado.

Método para descartar: descarte el sólido.

Datos de transporte:

Clasificación: ninguna.

Sustancias peligrosas: no contiene.

Biodegradabilidad: el producto no es biodegradable.

Otra información:

Sistema de información de material dañino:

Salud	2
Inflamable	1
Reactividad	0
Peligros especiales	-
