

**UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA**

**FACULTAD DE INGENIERÍA**

**DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA QUÍMICA**



**Determinación de la efectividad de la limpieza en los equipos de  
mezclado en una planta de fabricación de fármacos sólidos con  
el fin de evitar contaminación cruzada**

Trabajo de graduación presentado por Fabiola Sánchez Colón para optar por el grado académico de  
Licenciada en Ingeniería Química

Guatemala  
2024



**UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA**

**FACULTAD DE INGENIERÍA**

**DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA QUÍMICA**

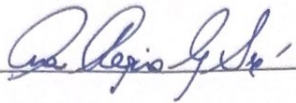


**Determinación de la efectividad de la limpieza en los equipos de  
mezclado en una planta de fabricación de fármacos sólidos con  
el fin de evitar contaminación cruzada**

Trabajo de graduación presentado por Fabiola Sánchez Colón para optar por el grado académico de  
Licenciada en Ingeniería Química


Guatemala  
2024

Vo. Bo.

(f) 

Ing. Ana Regina Cruz Serré


Terna examinadora

(f) 

Ing. Ana Regina Cruz Serré

(f) 

Msc. Ing. Gamaliel Giovanni Zambrano Ruano

(f) 

Ing. Carmen Alicia Ortiz Pineda

Fecha de aprobación: Guatemala, 08 de enero de 2024

## PREFACIO

Este trabajo de graduación representa el esfuerzo y dedicación invertido durante los años de la carrera. Agradezco a Dios, Virgen María, a mis papás Hugo y Jeanette, a mi hermana Gabriela, a mis abuelitos: Papacleto, Maber, abuelito Arnulfo, abuelita Elena y amigos que han formado parte de este trayecto hasta culminar la carrera y han sido un constante apoyo para seguir adelante. También quiero mostrar mi agradecimiento a la empresa, por dejarme llevar a cabo este estudio, así como a mis compañeros laborales por su apoyo. Por último, agradecer a mi asesora la Ing. Ana Regina Cruz por su orientación y paciencia en este proyecto.

# Índice

RESUMEN.....	viii
I. INTRODUCCIÓN .....	1
II. JUSTIFICACIÓN .....	2
III. OBJETIVOS .....	3
IV. MARCO TEÓRICO.....	4
A. Principio activo o sustancia activa.....	4
B. Hisopo, torunda o torula .....	4
C. Procedimiento de muestreo por técnica de hisopado.....	4
D. Agar Sabouraud .....	4
E. Agar CASO.....	5
F. Peor caso .....	5
G. Matriz peor caso.....	5
H. Validación .....	5
I. Reglamentación.....	6
J. Contaminación .....	7
K. Origen de contaminación .....	7
L. Métodos de limpieza .....	8
M. Detergentes y limpieza.....	9
N. Validación de los procedimientos de limpieza .....	10
O. Calificación de los equipos .....	11
P. Balance de masa teórico.....	11
V. ANTECEDENTES .....	12
VI. METODOLOGÍA .....	13
VII. RESULTADOS.....	21
VIII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....	24
IX. CONCLUSIONES .....	29
X. RECOMENDACIONES .....	30
XI. BIBLIOGRAFÍA .....	31
XII. ANEXOS .....	33
A. Datos originales .....	33
B. Cálculos de muestra .....	34
C. Análisis de error .....	38

D.	Datos calculados .....	38
E.	Cromatogramas .....	41
F.	Procedimiento de limpieza.....	48
G.	Matriz peor caso.....	50

## Listado de tablas

Tabla 1. Criterios de calificación por DL50 .....	13
Tabla 2. Criterios por factor regulatorio .....	14
Tabla 3. Criterios de acuerdo con el factor de solubilidad.....	14
Tabla 4. Criterios de calificación por dificultad de limpieza .....	14
Tabla 5. Criterios por concentración.....	15
Tabla 6. Resultado obtenido de la matriz peor caso para la planta de sólidos en la línea de tableta recubierta.....	21
Tabla 7. Balance de masa obtenido de los 3 lotes empleados para la validación de limpieza.....	21
Tabla 8. Resultados de hisopados microbiológicos realizados en equipo de mezclado trazando el lote 1.....	21
Tabla 9. Resultados de hisopados fisicoquímicos realizados en equipo de mezclado trazando el lote 1.....	21
Tabla 10. Resultados de hisopados microbiológicos realizados en equipo de mezclado trazando el lote 2.....	22
Tabla 11. Resultados de hisopados fisicoquímicos realizados en equipo de mezclado trazando el lote 2.....	22
Tabla 12. Resultados de hisopados microbiológicos realizados en equipo de mezclado trazando el lote 3.....	22
Tabla 13. Resultados de hisopados fisicoquímicos realizados en equipo de mezclado trazando el lote 3.....	23
Tabla 14. Efectividad de limpieza.....	23
Tabla 15. Datos de entrada para balance de masa según balanza .....	33
Tabla 16. Datos de salida para balance de masa según balanza .....	34
Tabla 17. Área superficial de mezclador .....	34
Tabla 18. Merma dentro de mezclador para los diferentes lotes trazados .....	38
Tabla 19. Residuos de Nitazoxanida.....	38

## Listado de figuras

Figura 1. Incubación de placas CASO.....	19
Figura 2. Balance de masa lote 1 .....	39
Figura 3. Balance de masa lote 2 .....	39
Figura 4. Balance de masa lote 3 .....	40
Figura 5. Inyección #1 de estándar en HPLC vial 1 .....	41
Figura 6. Inyección #2 de estándar en HPLC vial 1 .....	41
Figura 7. Inyección #3 de estándar en HPLC vial 1 .....	41
Figura 8. Inyección #4 de estándar en HPLC vial 1 .....	42
Figura 9. Inyección #5 de estándar en HPLC vial 1 .....	42
Figura 10. Inyección #6 de estándar en HPLC vial 1 .....	42
Figura 11. Inyección #1 de estándar en HPLC vial 2 .....	43
Figura 12. Inyección #1 de estándar en HPLC vial 2 .....	43
Figura 13. Cromatograma de hisopado tomado de base de hélice, lote 1 .....	43
Figura 14. Cromatograma de hisopado tomado de rendija de empaque, lote 1 .....	44
Figura 15. Cromatograma de hisopado tomado de cucharón, lote 1.....	44
Figura 16. Cromatograma de hisopado tomado de cámara de mezclado, lote 1.....	44
Figura 17. Cromatograma de hisopado tomado de base de hélice, lote 2.....	45
Figura 18. Cromatograma de hisopado tomado de rendija de empaque, lote 2.....	45
Figura 19. Cromatograma de hisopado tomado de cucharón, lote 2.....	45
Figura 20. Cromatograma de hisopado tomado de cámara de mezclado, lote 2.....	46
Figura 21. Cromatograma de hisopado tomado de base de hélice, lote 3.....	46
Figura 22. Cromatograma de hisopado tomado de rendija de empaque, lote 3.....	46
Figura 23. Cromatograma de hisopado tomado de cucharón, lote 3.....	47
Figura 24. Cromatograma de hisopado tomado de cámara de mezclado, lote 3.....	47
Figura 25. Matriz peor caso .....	50

## RESUMEN

Con el fin de determinar la efectividad de la limpieza en los equipos de mezclado en una planta de fármacos sólidos con el fin de evitar contaminación cruzada, se siguieron tres lotes de Nitazoxanida, API que fue definido como el producto con mayor dificultad de limpieza, según la matriz peor caso. La matriz se construyó con base en los criterios de: factor regulatorio, solubilidad, toxicidad, dificultad de limpieza y tamaño de lote. Después se prosiguió a calcular los límites permitidos para los residuos fisicoquímicos según el activo determinado como peor caso, obteniendo un resultado de  $< 6$  ppm. Se realizó un balance de masa con el fin de determinar la merma dentro del equipo para después calcular cuánto de la misma es conformada por el API de interés. Este remanente dentro del equipo es lo que el procedimiento quiere llevar hasta los límites permitidos. Al finalizar la limpieza siguiendo el procedimiento de limpieza se procedió a realizar los muestreos microbiológicos tanto como fisicoquímicos. Al realizar los análisis mencionados anteriormente, se logró determinar que los tres lotes cuentan con resultados dentro de especificación, es decir  $< 6$  ppm para residuos fisicoquímicos y  $< 50$  UFC/hisopo para los resultados microbiológicos. Se determinó que existe un 99.9989% de efectividad en la limpieza garantizando que no existe riesgo de contaminación cruzada y, por lo tanto, no hay riesgo para los pacientes que consumen los productos, cumpliendo con los estándares regulatorios.

# I. INTRODUCCIÓN

En la planta de dicha industria farmacéutica, existen procedimientos de limpieza que garantizan la desinfección y limpieza de los equipos en los cuales se lleva a cabo la fabricación de los productos. Al ser una producción multiproductos, aumenta el riesgo a la contaminación cruzada por lo cual la validación de limpieza es fundamental para garantizar la seguridad y calidad de los productos fabricados. En muchas ocasiones la limpieza superficial se reducen los residuos visibles, pero no se eliminan completamente. Es por esto que se pretende definir cual es el nivel de limpieza y desinfección aceptable y que no conlleve algún riesgo para la salud. La validación pretende demostrar que, si se cumple llevando a niveles aceptables, esta tiene que ser constante y reproducible.

Estos trabajan con excipientes y con principios activos para los cuales es necesario realizar el proceso de limpieza para garantizar que no exista contaminación cruzada, es decir que no existan residuos de activo del producto A en el producto B. Con la limpieza y desinfección se pretende llegar a límites permitidos de residuos de activo del producto A en el producto B. Sin embargo, a pesar de que existe la posibilidad de cuantificar los residuos después de realizar dicho procedimiento, es desconocida la cantidad de principio activo dentro del equipo, es decir no es posible determinar la efectividad del método ya que no se conoce el residuo del activo vs lo que sale.

Para demostrar que el método se encuentra validado, deben realizarse tres corridas consecutivas del procedimiento de limpieza y este debe demostrar resultados satisfactorios. Es importante mencionar que el proceso de limpieza logra reducir, pero no eliminar totalmente los residuos, lo cual significa que se disminuye el contenido de residuos hasta un nivel establecido.

Para llevar a cabo el procedimiento es importante tener en claro qué contaminantes se van a remover, de qué manera serán removidos estos contaminantes, la cantidad de residuos en este caso contaminantes estarán permitidos en el siguiente producto y, por último, cómo serán medidos.

## II. JUSTIFICACIÓN

Debido a que la contaminación de un producto con un componente activo ajeno a su formulación original puede causar reacciones adversas en los pacientes que consumen dicho producto, es necesario verificar la efectividad de la limpieza de los equipos de manufactura en base. Dicha cuantificación se realizará empleando un balance de masas del componente activo para poder encontrar la cantidad “x” de residuos de principio activo en el remanente del equipo. De este modo al conocer dicha cantidad de activo, se podrá encontrar la efectividad de la limpieza después de realizar el muestreo y cuantificación de los residuos fisicoquímicos con la validación de limpieza. Del mismo modo se realizarán muestreos microbiológicos para verificar que el procedimiento de limpieza es capaz de disminuir la carga microbiana hasta límites aceptables.

Por otro lado, es importante enfatizar que la efectividad de limpieza en este tipo de industria tiene que ser alta, de lo contrario se estaría poniendo en riesgo la salud del consumidor y no se estaría dando la calidad de producto que se pretende vender.

### III. OBJETIVOS

#### A. Objetivo general

Determinar la efectividad de la limpieza de los equipos de mezclado, etapa de granulación, con base en un balance de masas del componente activo del producto para establecer el grado de remoción de partículas y así evitar la contaminación cruzada entre lotes fabricados.

#### B. Objetivos específicos

1. Definir el producto con mayor dificultad de limpieza, es decir el producto que implica un desafío para el procedimiento de limpieza debido a las características fisicoquímicas del componente o componentes activos del cual se encuentra constituido. Este será determinado mediante la matriz por caso.
2. Realizar un balance de masa del componente activo en la operación de mezclado durante la etapa de granulación, con el fin de conocer la cantidad de partículas remanentes en la superficie del equipo y con base en esto poder definir un porcentaje de eficacia del procedimiento de limpieza.
3. Evaluar los procedimientos de limpieza del equipo de mezclado mediante la técnica por adsorción sobre hisopos e hisopados microbiológicos en la planta de fabricación de fármacos sólidos para determinar la aceptabilidad bajo el informe 45 de la OMS.

## IV. MARCO TEÓRICO

### A. Principio activo o sustancia activa

Toda sustancia o mezcla de sustancias destinadas a la fabricación de un medicamento y que, al ser utilizadas en su producción, se convierten en un componente activo de dicho medicamento destinado a ejercer una acción farmacológica, inmunológica o metabólica con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas, o de establecer un diagnóstico (Sepúlveda, 2012).

### B. Hisopo, torunda o torula

Dispositivo empleado para obtener muestras de superficies irregulares o regulares a fin de establecer un residuo determinado. Consiste generalmente en un material desechable con un extremo absorbente, que se humedece previo al muestreo (Sepúlveda, 2012).

### C. Procedimiento de muestreo por técnica de hisopado

El objetivo de este método de muestreo es conocer la carga microbiana en una superficie determinada en un volumen conocido de líquido. Se desarrollará de acuerdo con el procedimiento de recuento de microorganismos por torula desarrollado por el ISP (ISP, 2008).

### D. Agar Sabouraud

Este es un medio de cultivo que por sus características funciona como medio de enriquecimiento para hongos y que en caso de contener cloranfenicol u otro antibiótico, se convierte en un medio selectivo para los mismos. El medio contiene peptonas y una elevada concentración de glucosa que favorece el crecimiento de los hongos sobre las bacterias. Es utilizado para el cultivo de hongos, especialmente dermatofitos, aunque también pueden desarrollarse en él cierto tipo de bacterias filamentosas tales como *Nocardia* (Sepúlveda, 2012).

## E. Agar CASO

Este es un medio de cultivo que generalmente se utiliza para el cultivo o aislamiento de microorganismos exigentes o no exigentes, también para el mantenimiento de cultivos madre. Se usa para el pre cultivo y enumeración según la técnica empleada. Es apto para el cultivo tanto de aerobios como de anaerobios (Merck, 2018).

## F. Peor caso

Condición o conjunto de condiciones que abarca los límites superiores e inferiores de un proceso, para parámetros y circunstancias de operación, incluidas en los POE, que tienen la mayor probabilidad de fallar en un producto o proceso al ser comparado con las condiciones ideales. Tales condiciones no incluyen necesariamente fallas en el producto o en el proceso (Sepúlveda, 2012).

## G. Matriz peor caso

Matriz creada para determinar la condición “peor caso” mediante la comparación de sus criterios como dosis letal, solubilidad, factor regulatorio y dificultad de limpieza.

## H. Validación

La validación es un procedimiento el cual es un requisito reglamentario, el cual también es un requisito en la industria ya que da una perspectiva de calidad, seguridad y una mejor comprensión de los procesos. Al mismo tiempo es una evidencia de que un procedimiento de limpieza fue aprobado para las áreas y equipos usados en la fabricación de medicamentos.

Este procedimiento fue presentado por primera vez en 1944 por Jenkins y Vanderwielden, en este se presentaba la estrategia, determinación de límites de residuos, métodos de muestreo y análisis.

Existen consideraciones de la validación de limpieza las cuales son importantes de destacar, las cuales son las siguientes:

- Los límites de criterio de aceptación deben ser alcanzables y verificables.
- Los métodos analíticos que deben de utilizarse son los que su límite de detección y cuantificación sea lo suficientemente sensible para detectar y cuantificar el nivel aceptable establecido del residuo.

Es importante ver los intervalos entre el uso y la limpieza y así mismo como la limpieza y rehúso deben validarse.

Para asegurarse que el método de limpieza funciona correctamente deben realizarse 3 corridas consecutivas del procedimiento de limpieza, las cuales deben de dar un resultado satisfactorio. Es importante aclarar que el proceso de limpieza disminuye el contenido de residuos a un límite establecido, pero no los elimina por completo.

Existen 3 tipos de validación principales, los cuales son los siguientes:

1. Prospectiva: esta validación se aplica antes de la distribución de un nuevo producto o un producto el cual es elaborado bajo un procedimiento de fabricación valido, este se realiza antes de una fabricación industrial convencional. Para que se establezca que funciona se necesitan en general 3 lotes consecutivos con resultados aceptables.
2. Concurrente: esta validación es la que se lleva a cabo durante la producción normal, en esta el producto es validado mientras está en producción, esta validación requiere aprobación previa por autoridades sanitarias.
3. Retrospectiva o reiterada: esta validación consiste en establecer una evidencia documentada de la idoneidad de un producto, ya que es un proceso basado en la evaluación de los datos históricos acumulados. Esta se realiza cuando los procesos se utilizan sin cambios significativos.

## I. Reglamentación

La validación de limpieza incluye los procedimientos que detallen los procesos de limpieza, los procedimientos de muestreo y los métodos analíticos utilizados incluyendo a la sensibilidad de estos. Los estudios de validación de limpieza deben llevarse a cabo de acuerdo con protocolos aprobados y los resultados de los estudios deben documentarse. Además, estos procedimientos deben mencionar quién es el responsable de realizar y aprobar el estudio de validación, los criterios de aceptación y cuando será necesario la revalidación. El informe final de validación debe ser aprobado por el responsable especificando la gestión que indica

si el proceso de limpieza es válido o no, junto con la conclusión de que los residuos se han reducido a un nivel aceptable (FDA, 2014).

Esta normativa introduce como punto de partida la elaboración de informes toxicológicos y el cálculo de los valores de exposición diaria permitida (PDE/ADE) basado en datos farmacológicos, toxicológicos y farmacocinéticas. Estos valores son utilizados, no solo para definir los límites que deben cumplir las validaciones de limpieza, sino para evaluar la posibilidad de compatibilizar productos en una línea multi productos y como criterio objetivo para definir el riesgo de contaminación cruzada (FDA, 2014).

## J. Contaminación

Según la organización mundial de la salud, la contaminación es la introducción no deseada de impurezas de naturaleza química o microbiológica, o de materias extrañas, en un material de partida o producto intermedio de un medicamento durante la producción, muestreo, envasado, almacenamiento o transporte. Existe la contaminación cruzada, la cual se entiende como la contaminación de un material de partida (ya sea un principio activo o un excipiente) con otro. Es decir, la mezcla indeseada de diferentes principios activos o excipientes entre sí. Este término abarca tanto contaminación química como microbiológica (WHO,2007).

Existen casos de contaminación con el agente de limpieza o de desinfección, por lo que se debe trabajar con un agente de limpieza efectivo de baja toxicidad. Los disolventes orgánicos se consideran como agentes de limpieza cuando se usan en el procedimiento de limpieza. Por otro lado, en la contaminación microbiológica, se debe identificar y controlar junto con un programa de control microbiológico ambiental ya que es potencialmente grava y puede desarrollarse en cualquier momento (WHO,2007).

## K. Origen de contaminación

La contaminación puede ser de origen externo producida por el aporte de componentes o productos de origen físico, químico o microbiológica que puedan venir desde el exterior, yace en la materia prima, materiales de acondicionamiento, en excipientes u otros. También puede ser de origen interno, producida en las propias instalaciones farmacéuticas, en cualquier fase del proceso de producción (WHO,2007).

Para evitar la contaminación se puede realizar un tratamiento preventivo, el cual es el más eficiente contra cualquier fuente de contaminación. En este se establecen barreras anticontaminación alrededor de la actividad protegida, para limitar el área expuesta a la contaminación como las piezas y partes del equipo que no se utilizan directamente en la fabricación. Por otro lado, existe la limitación de la generación de contaminantes por la propia actividad, en la cual el personal debe estar formado y capacitado para llevar a cabo y prevenir la producción de contaminación y debe disponer de medios suficientes para poder cumplir las normas, además debe enfocarse en las instalaciones, métodos y locales (WHO,2007).

El tratamiento correctivo indica que todos los elementos y materiales en contacto con los productos elaborados deben limpiarse para evitar la contaminación cruzada durante la producción, pero las alteraciones pueden ser causadas por contaminación microbiana, con lo cual se deben establecer procedimientos para cada tipo de producto y para el material utilizado. En todos los casos, las superficies de trabajo y equipos en contacto con los productos que se fabrican son fuentes potenciales de contaminación directa entre los productos y por lo tanto, deben establecerse procedimientos de limpieza validados (WHO,2007).

## L. Métodos de limpieza

En la industria farmacéutica se utilizan tres tipos principales de limpieza: manual, semiautomática o totalmente automática, contando cada una de ellas con ventajas y desventajas (WHO,2002).

### 1. Limpieza manual

Este tipo de limpieza es la aplicación de una acción mecánica por parte de un operario que usa herramientas y productos de limpieza para limpiar una superficie o equipo. El resultado depende de la correcta aplicación y seguimiento estricto de los procedimientos de limpieza establecidos. El ajuste de los parámetros de control como presión, concentración, temperatura y tiempo, son responsabilidad del operario, por lo que la reproducibilidad del método es un inconveniente. Sin embargo, se puede utilizar en áreas críticas del material que son de difícil acceso con otros tipos de limpieza (WHO,2002).

### 2. Limpieza semiautomática

Este tipo de limpieza es la secuencia de operaciones tanto manuales como automáticas. La limpieza se efectúa sin desmontar el equipo y la intervención del personal es

mínima. Se puede utilizar para equipos que no se pueden desmontar o desplazar (WHO,2002).

### 3. Limpieza automática

Este tipo de limpieza no requiere la intervención humana, es totalmente automatizado. Esto se logra por medio de aspersión o por el movimiento de fluidos o disolventes. La secuencia de las operaciones se lleva a cabo bajo condiciones predeterminadas lo que asegura la reproducibilidad de la limpieza. Aunque la intervención del operario se reduce al mínimo, es esencial supervisar que funcione adecuadamente el sistema con el control de registros (WHO,2002).

## M. Detergentes y limpieza

Los detergentes son combinaciones de compuestos químicos que pueden eliminar la suciedad, la mayoría de los cuales se basan en dos categorías de productos:

1. Categoría 1: compuesta por (80% - 95%) de detergente alcalino y (5% - 20%) de tensioactivo, dispersante, quelante, etc.
2. Categoría 2: compuesta por (80% - 95%) de detergente ácido y (5% - 20%) de tensioactivo, dispersante, quelante, etc.

En la mayoría de los casos, los procedimientos de limpieza incluyen uno o más detergentes para obtener una superficie limpia. Estos deben ser solubles en agua y no ser tóxicos. El detergente actúa como agente humectante, solubilizante, emulsificante y dispersante en la eliminación de los residuos y contaminantes (DIGEMID, 2021).

Los detergentes alcalinos son de pH superior a 7, actúan mediante la solubilización y desagregación de la suciedad. El ambiente alcalino permite la formación de aniones a partir de los residuos de grasa. Cuanto más elevado sea el pH del detergente, mayor será su efecto desengrasante. Se utilizan para la eliminación de proteínas, grasas, recipientes inertes y sales ácidas (FDA, 2014). Los detergentes ácidos son de pH inferior a 7, utilizados para eliminar sales alcalinas, alcaloides, azúcares y sales calcáreas. Se utilizan además para extraer depósitos minerales residuales o después de una etapa de lavado con un detergente alcalino para la neutralización. Estos limpian con rapidez, dejan el área o superficie sin rastro de contaminante (FDA, 2014).

## N. Validación de los procedimientos de limpieza

La validación es un requisito reglamentario como se mencionó anteriormente, pero también debe ser un requisito de la propia industria, ya que es una perspectiva de calidad, seguridad y un mejor control y comprensión de los procesos. La validación de limpieza se refiere a la determinación de límites de residuos, métodos de muestreo y análisis (DIGEMID, 2021).

La validación prospectiva se aplica antes de la distribución de un producto nuevo o producto elaborado bajo un proceso de fabricación validado. Se lleva a cabo durante la etapa de desarrollo y es el resultado de un análisis de riesgo en el proceso productivo. También puede realizarse cuando se prevé efectuar cambios en el proceso de fabricación que pueden afectar a las características del producto. Este tipo de validación requiere de tres lotes consecutivos con resultados aceptables y en algunos casos se puede necesitar lotes o repeticiones de proceso adicionales (DIGEMID, 2021).

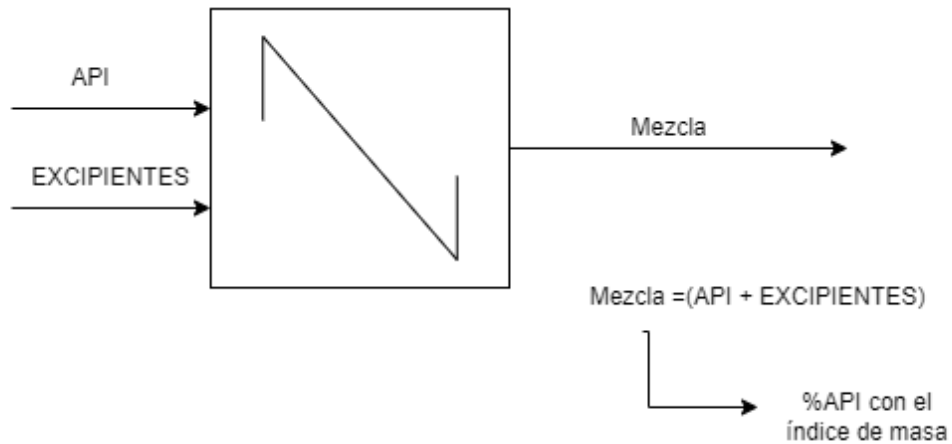
La validación concurrente es la forma de validación que se lleva a cabo durante la producción normal. El producto es validado mientras está en producción. Esta se efectúa cuando existen datos y parámetros no disponibles debido a la limitación de lotes, además, cuando los lotes de los principios activos o fármacos se producen con poca frecuencia o cuando el ingrediente activo es producido a partir de un proceso validado pero modificado (DIGEMID, 2021).

Por último, la validación reiterada consiste en establecer una evidencia documentada de la idoneidad de un producto o proceso basándose en la evaluación de los datos históricos acumulados. Se realiza cuando los procesos se utilizan sin cambios significativos y cuando se dispone de los resultados del control de proceso y del producto final y de limpieza. Sus fases incluyen la preparación de un protocolo de validación específico y el registro de los resultados de la revisión de los datos, de donde se obtendrá una conclusión y recomendación (DIGEMID, 2021).

## O. Calificación de los equipos

Las buenas prácticas de fabricación describen la necesidad de conocer y manera correctamente los equipos que se utilizan en la elaboración y análisis de los medicamentos. Esto implica que rutinariamente sean calibrados, inspeccionados o verificados de acuerdo con un programa escrito y diseñado para asegurar un rendimiento adecuado.

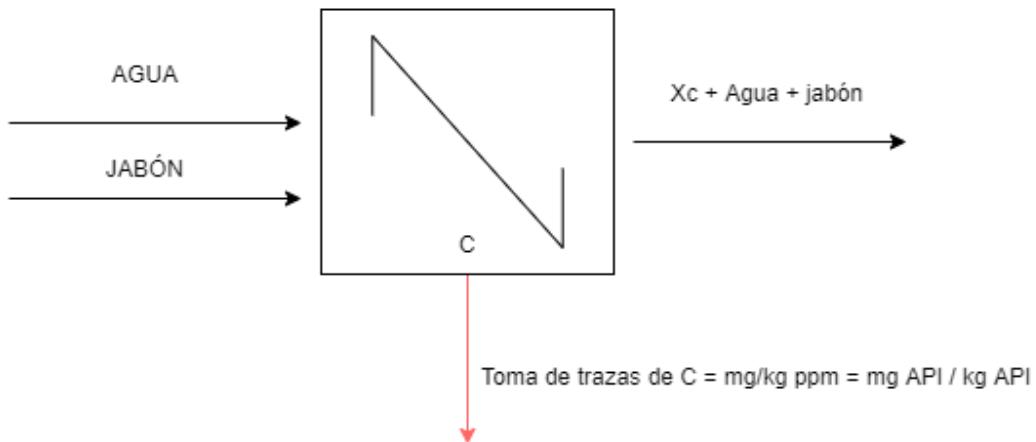
## P. Balance de masa teórico



$$(API) = A$$

$$(A) \times (\%API) = B \text{ (API total incorporado en mezcla)}$$

$$A - B = C \text{ (Remanente API en equipo)}$$



$$Xc = C - mg \text{ API}$$

$$\% \text{ Efectividad} = \frac{Xc}{C} \times 100$$

\*trazas 0 ppm = 100% efectividad

## V. ANTECEDENTES

Debido a la importancia que posee la validación de limpieza en la industria farmacéutica, las diferentes entidades sanitarias se encuentran en constante investigación y actualización en cuanto a normativas que prevengan contaminación cruzada priorizando la salud del paciente, por ende, favoreciendo las buenas prácticas de manufactura. Estas con el paso de los años son mas rigurosas, ya que las consecuencias ante errores en la limpieza son graves. La limpieza es un proceso fundamental tanto como obligatorio en la industria farmacéutica con el fin de garantizar la calidad del producto manufacturado. Como se menciona anteriormente, la validación de limpieza es necesaria para evitar la contaminación cruzada, es decir cuando una sustancia química es transferida accidentalmente a medicinas con efecto dañino, degradando su pureza y calidad del producto afectando a los que consuman el fármaco (GRM,2020). Por otro lado, en la actualidad se siguen encontrando casos en los cuales se rechazan lotes por posible contaminación cruzada, como fue el caso en Europa al rechazar lotes de viales de vacuna del COVID-19 (Fenández,2021).

Como se menciona, la limpieza es un proceso obligatorio para todas las industrias farmacéuticas, es por esta razón que para que estas operen y logren comercializar sus productos deben tener validados sus procesos de limpieza. Entidades como lo son el MSPAS, DIGEMID, COFEPRIS, INVIMA etc, se rigen bajo informes de la OMS, los países más actualizados se rigen bajo el informe 45 de la OMS, el cual es uno de los informes más completos donde se trata el tema de las Buenas Prácticas de Manufactura para preparaciones farmacéuticas.

## VI. METODOLOGÍA

### A. Preparación de muestreo

- Con base en las ponderaciones obtenidas en la matriz, determinar el producto “peor caso”.
- Planificar con producción las áreas disponibles para realizar la validación de limpieza con el producto “peor caso”.
- Tomar en cuenta la cantidad de puntos críticos a trazar
  - Los puntos críticos son aquellos que tienen contacto directo con el producto, se detallará más adelante el proceso de determinación.
- Cuantificar la cantidad.

### B. Construcción matriz peor caso

- Evaluar los criterios que se consideran necesarios para ponderar los API empleados y poder determinar el “peor caso”, este será el que presente el mayor valor ponderado.
- Las puntuaciones en cada criterio son ortogados en base a un juicio propio, esto con el fin de poder dar una diferenciación y obtener valores que indiquen mayor y menor criticidad en cada criterio.

Los criterios a tomar en cuenta son los siguientes:

- Criterio por toxicidad:

<b>Toxicidad</b>		
<b>Puntuación</b>	<b>Rangos de toxicidad</b>	<b>Dosis letal LD<sub>50</sub> en ratas</b>
10	Extremadamente tóxico	≤ 1 mg/kg – 50 mg/kg
7	Muy tóxico	51 mg/kg – 500 mg/kg
5	Moderadamente tóxico	501 mg/kg – 1 000 mg/kg
3	Ligeramente tóxico	1 001 mg/kg – 5 000 mg/kg
1	Prácticamente no tóxico	≥ 5 001 mg/kg

*Tabla 1. Criterios de calificación por DL50*

- Criterio por factor regulatorio:

<b>Factor regulatorio</b>	
<b>Puntuación</b>	<b>Factor regulatorio</b>
1	Común

<b>Factor regulatorio</b>	
<b>Puntuación</b>	<b>Factor regulatorio</b>
3	Antibiótico No Betalactámico
7	Hormona No Sexual
10	Corticoide

*Tabla 2. Criterios por factor regulatorio*

Esta tabla se basa en los API's que se trabajan en dicha planta.

- Criterios por solubilidad

<b>Factor por solubilidad</b>		
<b>Puntuación</b>	<b>Descripción</b>	
1	MS	Muy soluble
	FS	Fácilmente soluble
3	S	Soluble
	MdS	Moderadamente soluble
7	PS	Poco soluble
	MPS	Muy poco soluble
10	PlnS	Prácticamente insoluble
	InS	Insoluble

*Tabla 3. Criterios de acuerdo con el factor de solubilidad*

- Criterio por dificultad de limpieza

<b>Dificultad de limpieza</b>	
<b>Puntuación</b>	<b>Dificultad de limpieza</b>
10	Muy difícil de limpiar
7	Difícil de limpiar
3	Dificultad media
1	Fácil de limpiar

*Tabla 4. Criterios de calificación por dificultad de limpieza*

La dificultad de limpieza se determinó en base a encuestas previas realizadas a los operarios, esto puesto que la limpieza en esta planta es manual.

- Criterio por tamaño de lote

<b>Factor de concentración</b>	
<b>Puntuación</b>	<b>Tamaño de lote (kg)</b>
1	≤ 25
3	26 – 50
5	51 – 75
7	76 – 100
10	≥ 101

*Tabla 5. Criterios por concentración*

Los tamaños de lote que se manejan fueron obtenidos en base a los tamaños de lote que se manejan en la planta.

Los pesos de cada criterio son:

- Factor regulatorio: 0.25X
- Toxicidad: 0.2X
- Solubilidad: 0.2X
- Concentración/Tamaño de Lote: 0.2X
- Dificultad de limpieza: 0.15X

$$0.25(X) + 0.2(x) + 0.2(X) + 0.2(X) + 0.15 (X)$$

### C. Determinación de límites de aceptación

Con el fin de demostrar la efectividad del método de limpieza, es necesario determinar la cantidad de residuo del producto que puede ser portado dentro del siguiente producto a fabricar. Para este fin se consideran 3 criterios:

- Límite Aceptable de Residuo (LAR)

Fórmula empleada:

$$LAR = FS \left( \frac{D \cdot D_{\min A} (mg) \times (TL_{nextproduct} (g) \times ASM (cm^2))}{D \cdot D_{\max B} (mg) \times ACE (cm^2) \times CDD (ml)} \right)$$

DATOS:

LAR	:	Límite por residuo (ppm)
FS	:	Factor de seguridad (adimensional)
TL <sub>next product</sub>	:	Tamaño mínimo de lote del producto siguiente (g)
ASM	:	Área superficial de muestreo (cm <sup>2</sup> )
Dd <sub>maxnextproduct</sub>	:	Dosis diaria máxima del siguiente producto (mg)
ACE	:	Superficie de contacto del equipo (cm <sup>2</sup> )
CDD	:	Cantidad constante del disolvente (mL)

- Máxima Carga Permitida (MACO)

Fórmula empleada:

$$MACO = \left( \frac{NOEL (mg) \times MBS (cm^2)}{FS \times TDD} \right)$$

$$NOEL = \left( \frac{LD_{50} (g/kg) \times W (kg)}{FC} \right)$$

DATOS

NOEL	:	Dosis diaria mínima (g)
MBS	:	Tamaño de lote mínimo (g)
SF	:	Factor de seguridad (adimensional)
TDD <sub>nextproduct</sub>	:	Dosis diaria mínima del siguiente producto (g)
LD <sub>50</sub>	:	Dosis letal del producto A (g/kg)
W	:	Peso cuerpo humano (kg)
FC	:	Factor de conversión

- Criterio de límite por defecto

Este criterio define que cualquier API de un producto puede aparecer en el siguiente producto con un máximo de 10 ppm. Este criterio se encuentra aprobado por la OMS.

#### D. Método de toma de muestra

Se realizará un esquema del equipo o equipos a limpiar indicando los puntos de muestreo según el tren de equipos indicado por el principio activo. El orden de toma de muestra será primero el microbiológico y por último el fisicoquímico, esto con el fin de ser un factor extra de contaminación al momento de realizar el muestreo. Los puntos de muestreo tienen que comprender las áreas de difícil acceso o las más difíciles de limpiar, estos puntos se conocen como “puntos críticos”.

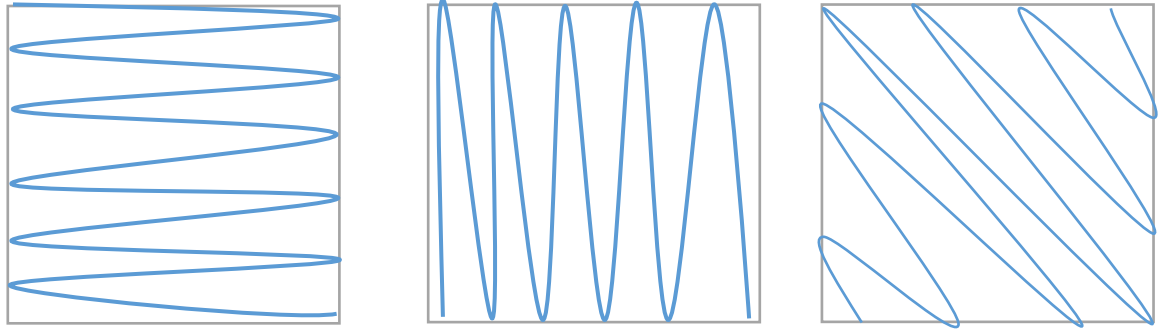
#### - Hisopado

- i. Factores a tomar en cuenta son el proveedor de los hisopos, número de hisopos empleados, si estos se usan secos o húmedos.
- ii. Hisopos que no interfieran con el análisis.
- iii. Humedecerlos en solución solvente.
- iv. La superficie en dónde la muestra se está realizando tiene que tomar en consideración la composición del equipo (vidrio o acero) y la localización (cuchillas, pared del equipo, accesorios).
- v. Realizar el hisopado en área conocida.

#### E. Análisis químico

1. Hisopado para determinación de residuos de API (método directo)
  - a. Asegurarse que la superficie no contenga restos de polvo de producto fabricado, pelusas o impurezas.
  - b. Utilizar hisopos de manera que no interfiera con el análisis y las dimensiones de este deben ser definidas.
  - c. Sacar el hisopo del empaque.
  - d. Determinar área de 25 cm<sup>2</sup> en el equipo, realizar en 4 lugares diferentes hasta conseguir 100 cm<sup>2</sup>.
  - e. Sumergir en solvente (dependiendo del activo a trazar se elige el solvente a utilizar), en cantidad que favorezca la absorción.
  - f. Hay que asegurar que el hisopo no se sobrecargue de solvente.
  - g. \*Realizar movimientos rotatorios para recuperar el activo con el solvente, procurando cubrir los 25 cm<sup>2</sup> hasta cubrir los 100 cm<sup>2</sup>.
  - h. Al finalizar el hisopado, introducir hisopo en frasco con el solvente.
  - i. Asegurar que el frasco del solvente con el hisopo se encuentre debidamente cerrado.

\*Movimiento del hispo al realizar el muestreo: Horizontal, vertical y en diagonal.



## 2. Enjuague (método indirecto)

- a. Esta técnica se realiza si en dado caso la superficie en contacto con el producto es inaccesible al hisopado. También si es una superficie larga, áreas que normalmente so se pueden desmontar.
- b. Se debe emplear un volumen conocido de solvente de enjuague y se tiene que conocer el área superficial a enjuagar.
- c. La muestra por enjuague se toma luego que el equipo este limpio.
- d. Tiene que haber evidencia que los puntos de muestreo fueron debidamente cubiertos. Por ejemplo, un recobro >80% es considerado como bueno, >50% razonable y <50% es cuestionable.

## F. Análisis microbiológico

1. Hisopado para análisis microbiológico
  - a. Humedecer hisopo en diluyente estéril.
  - b. Realizar hisopado cubriendo 30 cm<sup>2</sup>, mover hisopo de forma vertical, horizontal y en diagonal.
  - c. Guardar hisopo en tubo con solución salina, enjuagar con el fin de liberar posibles microorganismos.

## G. Recuento de RTMA

1. Desinfectar guantes con alcohol etílico para manipular placas y tubos.
2. Del tubo con solución salina, introducir jeringa estéril y obtener 1 ml de la solución.
3. En una placa vacía (sin agar), sembrar el 1 ml obtenido anteriormente.
4. Verter agar líquido en la placa, agitar placa.
5. Ya que se está leyendo RTMA (recuento total de microorganismos aerobios) se siembra en agar CASO.
6. Se procede a dejar secar el agar hasta que este se solidifique.
7. Se cierra la placa y se dan la vuelta procurando que el agar este arriba.
8. Introducir en incubadora a 35°C e incubar por 3 días.
9. Al pasar 3 días, sacar placa y proceder a revisar la placa.
10. Si existe crecimiento se considera como “alerta”.
11. Se procede a realizar asilamiento con un rayado.
12. Se realiza una tinción de gram, si se tiñe de azul es gram positivo.

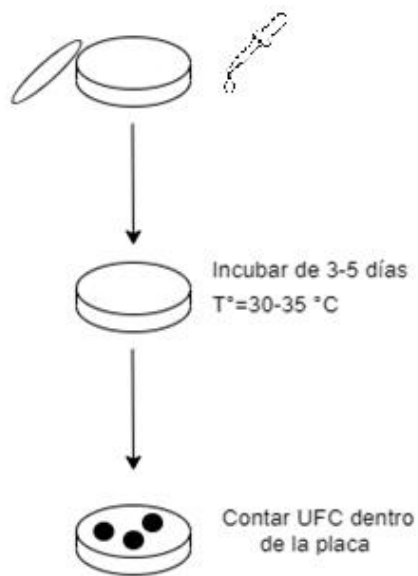


Figura 1. Incubación de placas CASO

#### H. Efectividad de la limpieza

1. Realizar balance de masa del equipo de mezclado para determinar el principio activo remanente dentro del equipo. Este remanente es lo que el procedimiento de limpieza quiere remover hasta límites aceptables.
2. Comparar la cantidad encontrada con el balance de masa junto con el remanente esto con el fin de evaluar la efectividad de la limpieza.
3. El remanente debe de medirse previo a la limpieza para poder hacer la comparación.

## VII. RESULTADOS

Tabla 6. Resultado obtenido de la matriz peor caso para la planta de sólidos en la línea de tableta recubierta.

API	Puntuación
Nitazoxanida	5.35

Tabla 7. Balance de masa obtenido de los 3 lotes empleados para la validación de limpieza

Balance de masa			
Lote	Entrada	Salida	Merma
1	57,498.00 g	48,848.00 g	150.84 g
		7,500.00 g	
2	114,997.68 g	98,647.84 g	1,349.84 g
		15,000.00 g	
3	57,498.00 g	49,722.30 g	276.54 g
		7,500.00 g	

Tabla 8. Resultados de hisopados microbiológicos realizados en equipo de mezclado trazando el lote 1

Resultados microbiológicos lote 1					
Área	Punto de muestreo	Tipo de análisis	Resultado (UFC/hisopo)	Dictamen	Observaciones
Granulación 1	Base de hélice	RTMA	<5	Cumple	NA
Granulación 1	Rendija de empaque	RTMA	685	No cumple	BGP
Granulación 1	Cucharón	RTMA	<5	Cumple	NA
Granulación 1	Cámara de mezclado	RTMA	8	Cumple	NA

\*RTMA: Recuento microbiológico total de microorganismos, UFC: Unidad formadora de colonia, BGP: Bacilo Gram positivo

Tabla 9. Resultados de hisopados fisicoquímicos realizados en equipo de mezclado trazando el lote 1

Residuos de Nitazoxanida lote 1				
Punto	Especificación	Resultado	Unidad	Dictamen
Base de hélice	< 10 ppm	0	ppm	Cumple
Rendija de empaque	< 10 ppm	0	ppm	Cumple
Cucharón	< 10 ppm	0	ppm	Cumple
Cámara de mezclado	< 10 ppm	0	ppm	Cumple

Tabla 10. Resultados de hisopados microbiológicos realizados en equipo de mezclado trazando el lote 2

Resultados microbiológicos lote 2					
Área	Punto de muestreo	Tipo de análisis	Resultado (UFC/hisopo)	Dictamen	Observaciones
Granulación 1	Base de hélice	RTMA	<5	Cumple	NA
Granulación 1	Rendija de empaque	RTMA	<5	Cumple	NA
Granulación 1	Cucharón	RTMA	<5	Cumple	NA
Granulación 1	Cámara de mezclado	RTMA	<5	Cumple	NA

\*RTMA: Recuento microbiológico total de microorganismos, UFC: Unidad formadora de colonia, BGP: Bacilo Gram positivo

Tabla 11. Resultados de hisopados fisicoquímicos realizados en equipo de mezclado trazando el lote 2.

Residuos de Nitazoxanida lote 2				
Punto	Especificación	Resultado	Unidad	Dictamen
Base de hélice	< 10 ppm	5.74	ppm	Cumple
Rendija de empaque	< 10 ppm	3.57	ppm	Cumple
Cucharón	< 10 ppm	4.06	ppm	Cumple
Cámara de mezclado	< 10 ppm	5.85	ppm	Cumple

Tabla 12. Resultados de hisopados microbiológicos realizados en equipo de mezclado trazando el lote 3

Resultados microbiológicos lote 3					
Área	Punto de muestreo	Tipo de análisis	Resultado (UFC/hisopo)	Dictamen	Observaciones
Granulación 1	Base de hélice	RTMA	<5	Cumple	NA
Granulación 1	Rendija de empaque	RTMA	<5	Cumple	NA
Granulación 1	Cucharón	RTMA	<5	Cumple	NA
Granulación 1	Cámara de mezclado	RTMA	<5	Cumple	NA

\*RTMA: Recuento microbiológico total de microorganismos, UFC: Unidad formadora de colonia, BGP: Bacilo Gram positivo

Tabla 13. Resultados de hisopados fisicoquímicos realizados en equipo de mezclado trazando el lote 3

Residuos de Nitazoxanida lote 3				
Punto	Especificación	Resultado	Unidad	Dictamen
Base de hélice	< 10 ppm	4.06	ppm	Cumple
Rendija de empaque	< 10 ppm	2.21	ppm	Cumple
Cucharón	< 10 ppm	3.23	ppm	Cumple
Cámara de mezclado	< 10 ppm	4.20	ppm	Cumple

Tabla 14. Efectividad de limpieza

Efectividad de limpieza			
Lote	Punto	Efectividad por punto	Efectividad limpieza por lote
1	Base de hélice	100.0000%	100.0000%
	Rendija de empaque	100.0000%	
	Cucharón	100.0000%	
	Cámara de mezclado	100.0000%	
2	Base de hélice	99.9992%	99.9993%
	Rendija de empaque	99.9995%	
	Cucharón	99.9994%	
	Cámara de mezclado	99.9992%	
3	Base de hélice	99.9973%	99.9977%
	Rendija de empaque	99.9985%	
	Cucharón	99.9979%	
	Cámara de mezclado	99.9972%	
Efectividad total			99.9989%

## VIII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El análisis para determinar la efectividad de la limpieza de los equipos de mezclado en la etapa de granulación y poder establecer el grado de remoción de partículas para evitar la contaminación cruzada entre lotes fabricados se basó en realizar una matriz de peor caso evaluando criterios como toxicidad, tamaño de lote, factor regulatorio, solubilidad, dificultad de limpieza y el tamaño de lote. Esto con el fin de determinar el principio activo “peor caso”. Para realizar dicha matriz, fue necesario recopilar la información de todos los productos que actualmente se manufacturan en la planta de fármacos sólidos. Así mismo, esta tiene que ser actualizada con cada activo que es introducido a la planta con el fin de verificar la puntuación obtenida. Si en dado caso el activo nuevo recibe una puntuación mayor al activo catalogado como “peor caso”, será reemplazado y será necesario ponerlo a prueba con el procedimiento de limpieza, para saber si este es capaz o no de remover los residuos hasta niveles aceptables.

Se emplearon criterios que son aplicables en esta planta de producción, de los cuales factor regulatorio, solubilidad, toxicidad y tamaño de lote son requeridos en la matriz para su evaluación de manera regulatoria. Es importante mencionar que el factor regulatorio nos permite identificar si se puede o no trabajar el activo en una planta, de otra forma es necesario trabajar el activo en una planta por aparte, por esta razón es el criterio con mayor ponderación en la matriz. En cuanto al criterio de dificultad de limpieza, se le otorgó la ponderación más baja como se puede observar en la sección de Metodología, sección B. Construcción Matriz Peor Caso. Esto se debe a que es tomado como un criterio empírico, puesto que el procedimiento de limpieza es manual y llevada a cabo por operarios, lo cual implica que para la persona “a” puede tener una dificultad de limpieza diferente a la persona “b”. Estas escalas fueron obtenidas por encuestas previas realizadas a los operarios encargados de la limpieza.

Gracias a las diferentes puntuaciones otorgados en los criterios anteriormente mencionados, fue posible diferenciar la criticidad de cada activo, es decir las puntuaciones más altas (rangos de 7-10) los cuales conllevan un riesgo mayor en comparación a los valores menores (rango de 1-5). Al observar los resultado en la matriz peor caso incluida en el anexo G, se encuentran valores cercanos al API determinado como “peor caso”, en este caso se recomienda realizar una validación de limpieza tanto al segundo y tercer peor caso para obtener mayor seguridad y credibilidad en cuanto al procedimiento de limpieza.

Al momento de calcular los límites de aceptación con los 3 criterios mencionados en la metodología, se obtiene un límite de aceptación de 17 ppm con Límite Aceptable De Residuo (LAR), 6 ppm con Máxima Carga Permitida (MACO) y 10 ppm empleando el criterio de límite por defecto. Al calcular los límites de aceptación con los criterios mencionados anteriormente se obtienen datos más precisos. También se verifica si el criterio por defecto sigue siendo aplicable o al momento de calcular el límite con los otros dos criterios se obtiene un dato menor. En este caso, se obtuvo un resultado de 6 ppm, lo cual indica que todavía se tiene una especificación más estricta que los 10 ppm por defecto. Por lo tanto, los valores de los residuos fisicoquímicos del API tienen que ser  $< 6$  ppm.

Con base en la puntuación obtenida (5.35), se trabajó con Nitazoxanida como principio activo trazador para llevar a cabo la validación de limpieza. Durante la fabricación de tres lotes con API Nitazoxanida, anteriormente determinada como el activo peor caso, se registraron las entradas al mezclador tanto del principio activo como los excipientes para la fabricación de la tableta recubierta. Obteniendo un total de 57, 498.00 g de masa entrante para el primer lote, 114,468.00 g entrante para el segundo lote y 57,498.00 g entrante para el tercer lote. A los 3 lotes mencionados anteriormente se les agregó solvente, por lo cual se considera una evaporación completa como se observa en las figuras 2,3 y 4 ubicadas en anexos.

El propósito de dicho balance era determinar la cantidad de merma dentro del equipo al finalizar el proceso de mezclado. Posteriormente, se determinó que existe un remanente dentro del equipo de 150.84 g, 1,349.84 g y 276.54 g para el primer, segundo y tercer lote respectivamente. Con la merma obtenida anteriormente, fue posible determinar cuantitativamente la cantidad de API que la conforma, ya que esta se encuentra constituida tanto por activo como excipientes. La cantidad de API dentro del equipo es lo que el proceso de limpieza quiere llevar hasta los límites aceptables de residuos, los cuales sin el balance de masa, no hubiese sido posible calcular ( $< 10$  ppm).

Después de realizar la limpieza se prosiguió a tomar los residuos del activo mediante la técnica de arrastre de residuos por hisopo. De la misma manera, se realizaron hisopados para la determinación de la carga microbiológica después del lavado del equipo siendo la especificación de  $< 50$  unidades formadoras de colonias.

En cuanto a los resultados obtenidos en el análisis microbiológico para el primer lote, se puede observar que todos los puntos de muestreo cumplen a excepción de la rendija de empaque del mezclador (Tabla 1), estando por encima de la especificación ( $< 50$  UFC/hisopo). Al momento de evidenciar que existe crecimiento y que este se encuentra fuera de especificación se prosiguió a realizar un aislamiento de la bacteria y con tinción de Gram se identificó que es gram-positivo. Como respuesta ante dicho resultado, se volvió a muestrear el área con el fin de determinar si el resultado fuera de especificación se atribuye o no al procedimiento de limpieza, el cual se encuentra en el anexo F. Al obtener los resultados en ambos puntos, el resultado fue  $< 50$  UFC/hisopo, lo cual indica que en su momento fue un error humano. De igual forma, para que la validación se de por satisfactoria, es necesario realizar el muestreo fisicoquímico y microbiológico en tres lotes para asegurar que el procedimiento de limpieza si es replicable.

Para el segundo lote, todos los puntos muestreados cumplen la especificación, lo cual indica que el procedimiento de limpieza si es capaz de remover microorganismos y por lo tanto afirmar que, en el primer lote, la falta de homogeneidad por parte del operario al realizar la limpieza, fue el responsable de dichos puntos fuera de especificación.

En cuanto al resultado de los residuos de Nitazoxanida, es posible observar en la Tabla 2, que todos los puntos de muestreo cumplen, siendo estos resultados  $< 10$  ppm. A diferencia del primer lote, en el segundo si es posible detectar residuos del API, sin embargo, estos resultados se encuentran dentro de la especificación como se puede observar en la Tabla 4.

Por último, al analizar los resultados microbiológicos del tercer lote, se observa que todos los datos se encuentran dentro de la especificación con un crecimiento bajo de  $< 5$  (UFC/hisopo) para todos los puntos muestreados. Esto quiere decir que tras realizar tres eventos consecutivos de limpieza en lotes de fabricación de nitazoxanida es posible determinar que el procedimiento de limpieza es eficaz para la remoción de microorganismos aerobios.

Es posible que existan variaciones entre cada lote al realizar la limpieza, sin embargo, como se menciona anteriormente, la limpieza es manual por lo que es posible que el error humano juegue un papel primordial. A pesar de realizar seguidamente este procedimiento de limpieza, es difícil garantizar una replicabilidad en todas las limpiezas, sin embargo, se

recalca que en las tres limpiezas llevadas a cabo, se obtuvieron resultados dentro de la especificación.

Al analizar los resultados de los residuos de nitazoxanida del tercer lote, se observa que los puntos muestreados tienen resultados  $< 10$  ppm. Esto indica que el procedimiento de limpieza es eficaz para la remoción de residuos del activo catalogado como peor caso, poniendolo a prueba con tres lotes distintos de fabricación con limpiezas entre cada lote.

Los resultados de los residuos de Nitazoxanida fueron determinados mediante análisis de HPLC. Este es un método analítico el cual fue previamente validado y es capaz de detectar residuos o contaminantes específicos para las sustancias, es decir un método sensible para la detección de los niveles aceptables de residuos o contaminantes. En el anexo E, se encuentran los cromatogramas que pertenecen a los resultados de los puntos de muestreo. Los cromatogramas sirven para la identificación del activo de interés, en este caso la Nitazoxanida.

De las figuras 5 a la 12 se observan los estándares para dichos puntos de muestreo, estos sirven de referencia para determinar la concentración máxima de Nitazoxanida, es por esto que cuentan con los picos pronunciados alrededor de los 4 minutos con mUA alrededor de 58. En las figuras 13 a 24 se encuentran los resultados de los residuos de Nitazoxanida obtenidos mediante la técnica de hisopado. Como se observa en los cromatogramas no se aprecian picos existentes como en los estándares, esto indica la poca presencia del API dentro de las muestras a evaluar ya que de otra manera al igual que en los estándares alrededor de los 4 minutos se estuviera evidenciando algún pico, sin embargo estos no son visibles. Esto se puede corroborar en las tablas de resultados de la tabla 9, 11 y 13, donde los residuos del API son cantidades pequeñas debajo de 10 ppm.

Estos datos garantizan que durante la producción del siguiente producto no exista contaminación cruzada, asegurando la salud del consumidor al ingerir el producto. Al calcular la efectividad del procedimiento de limpieza, se obtiene un resultado del 100% para todos los puntos de muestreo realizados en el primer lote, un 99.9993% y 99.9977% de efectividad para el segundo y tercer lote respectivamente. Como se observa en la Tabla 9 de resultados, el primer lote al obtener residuos de 0 ppm, se obtiene una efectividad del 100% siendo esto lo esperado en el planteamiento inicial. En los lotes 2 y 3 se obtienen porcentajes menores, debido a que en estos lotes si se detectaron residuos en los puntos muestreados, lo cual disminuye el porcentaje de efectividad, sin embargo no significan un riesgo de

contaminación cruzada al ser cantidades pequeñas representadas en ppm y menores a la especificación. A pesar de tener varianzas entre los porcentajes de efectividad de los tres lotes, todos son satisfactorios, recordando que por normativa no se pueden tener residuos arriba de los 10 ppm. Al estar trabajando en partes por millón, las cantidades pueden parecer muy pequeñas, sin embargo son las que se pretenden disminuir para evitar la contaminación cruzada.

Se puede concluir que el método de limpieza es efectivo en un 99.9989% para la eliminación de residuos de API. Al usar como trazador en esta validación la nitazoxanida, se asegura que los demás API's empleados en la línea de tableta recubierta son removidos de las superficies, en este caso utilizando el mezclador como objetivo de estudio. Es importante mencionar que la efectividad de limpieza es aplicable para la cantidad de residuos fisicoquímicos y que la especificación microbiológica hace referencia a la Clase D (ISO – Clase 8). Por lo que si estuviera trabajando en una planta con clasificación Clase A (ISO – Clase 5) la especificación cambiaría, siendo para muestreos en superficies < 1UFC/hisopo y para una clase C (ISO – Clase 7) una especificación de < 25 UFC/hisopo.

Es importante mencionar que para alcanzar los objetivos en dicho estudio se pusieron a prueba los criterios que evalúa una validación de limpieza. La validación es un requisito reglamentario y obligatorio para la planta de fármacos, sin embargo en este estudio se pusieron a prueba dichos criterios empleando un balance de masa para determinar los residuos remanentes en el equipo y lograr cuantificarlos, lo cual la diferencia de una validación de limpieza que normalmente no lo incluye. Una validación normalmente es un proceso técnico necesario en la industria farmacéutica y esta tesis se dedicó a cuantificar residuos y con base en estos determinar porcentajes de eficacia y no concluir únicamente con un “cumple” o “no cumple”, más bien se indagó y profundizó más en los resultados y discutir sobre los mismos. Así mismo, no se ejecutó un protocolo y reporte avalado para realizar el estudio, lo cual lo convierte en una investigación, agregando argumentación y análisis de resultados para respaldar lo obtenido.

## IX. CONCLUSIONES

1. Los controles microbiológicos durante la validación de limpieza demostraron resultados dentro de los límites de aceptación para los lotes analizados, esto indica que el procedimiento de limpieza referenciado en el anexo F, es efectivo para la remoción de microorganismos aerobios hasta niveles aceptables.
2. Los residuos de nitazoxanida se encuentran debajo de los 6 ppm, logrando afirmar que no existe riesgo de contaminación cruzada al momento de fabricar otro producto. Con 3 lotes de nitazoxanida se ha determinado que existe una efectividad del 99.9989% para el procedimiento de limpieza referenciado en el anexo F.
3. Con el fin de dar cumplimiento a las Buenas Prácticas de Manufactura, garantizando la calidad del producto, se determinó que el método más estricto para la determinación del límite de aceptación es MACO, siendo su límite de 6 ppm.
4. Se da por validada la validación de limpieza, estrategia para controlar el riesgo de contaminación cruzada, garantizando que el procedimiento de limpieza es capaz de retirar residuos de carga microbiana y residuos de producto empleados en el proceso de manufactura.

## X. RECOMENDACIONES

1. Realizar capacitaciones constantes al personal dedicado a la limpieza en el área de granulación, para que este sea capaz de replicar el procedimiento de forma homogénea y prevenir que se encuentren puntos de muestreo con resultados fuera de especificación.
2. Realizar el mismo procedimiento en distintos equipos dentro de la planta de fármacos sólidos, esto con el fin de tener un resultado más preciso de los residuos de activo y verificar que en efecto están dentro de los parámetros permitidos sin comprometer la salud del paciente.
3. Realizar un estudio toxicológico de los API's determinados como peor caso en la matriz, con el fin de definir realmente la toxicidad del mismo y no basarse únicamente en valores teóricos.

## XI. BIBLIOGRAFÍA

DIGEMID (1999). Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos. Perú. 107 págs.

Extraído de: <https://bvcenadim.digemid.minsa.gob.pe/lildbi/textcomp/pubdigemid0007.pdf>

Farmacopea Europea (2005). Total viable aerobic count: *Microbiological examination of non-sterile products*. 5:154-156.

Extraído de:

[http://uspbpep.com/ep50/2.6.12.%20Microbiological%20examination%20of%20non-sterile%20products%20\(total%20viable%20aerobic%20count\).pdf](http://uspbpep.com/ep50/2.6.12.%20Microbiological%20examination%20of%20non-sterile%20products%20(total%20viable%20aerobic%20count).pdf)

FDA Food and Drug Administration (2014). *Validation of Cleaning Processes: Guide to inspections validation of cleaning processes*. Extraído de:

<http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/InspectionGuides/ucm074922.htm>

International Organization for Standardization (2017). *General requirements for the competence of testing and calibration laboratories*. Suiza: Geneva.

Sepúlveda, V. (2012). *VALIDACIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE LIMPIEZA DE EQUIPOS DEL ÁREA DE GRANULADOS EN INDUSTRIA FARMACÉUTICA*. Chile.

US Food and Drug Administration (2006). *Guidance for industry - Investigating out-of-specification test results for pharmaceutical production*. Estados Unidos.

World Health Organization (2002). *Thirty-sixth report: Model certificate of analysis*. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, Annex 10. Suiza: Geneva.

World Health Organization (2007). *Good manufacturing practices and inspection: Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials*. 2<sup>a</sup> ed Vol 2.

World Health Organization (2011). *Thirty-fifth report: Good manufacturing practices: guidelines on validation*. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, Annex 3, Appendix 3: Cleaning validation. Suiza: Geneva. 9 págs. Extraído de:

<https://gxp-academy.org/upload/iblock/49e/49e939ef01c7b0fbacc12b7c73b398ef.pdf>

## XII. ANEXOS

### A. Datos originales

Tabla 15. Datos de entrada para balance de masa según balanza

Lote 1	27,225.00 g API
	264.92 g lubricante
	1,061.00 g agente deslizante y lubricante
	1,500.00 g desintegrante
	1,500.00 desintegrante
	264.92 g agente deslizante
	7,342.00 g diluyente tableta
	7,342.00 g diluyente tableta
	500.00 g lubricante tableta
	1,166.00 g
	2,333.00 g agente aglutinante
	7,500.00 g solvente
	Lote 2
529.84 g lubricante	
2,122.00 g diluyente	
2,500.00 g desintegrante	
2,500.00 desintegrante	
529.84 g lubricante	
14,684.00 g diluyente tableta	
14,684.00 g diluyente tableta	
1,000.00 g lubricante tableta	
2,332.00 g	
4,666.00 g agente aglutinante	
15,000.00 g solvente	
Lote 3	
	264.92.00 g lubricante
	1,061.00 g agente deslizante y lubricante
	1,500.00 g desintegrante
	1,500.00 desintegrante
	264.92 g agente deslizante
	7,342.00 g diluyente tableta
	7,342.00 g diluyente tableta
	500.00 g lubricante tableta
	1,166.00 g
	2,333.00 g agente aglutinante
	7,500.00 g solvente

Tabla 16. Datos de salida para balance de masa según balanza

Lote 1	49,848.00 g
Lote 2	98,647.84 g
Lote 3	49,722.30 g

Tabla 17. Área superficial de mezclador

Mezclador	46,484.05 cm <sup>2</sup>
-----------	---------------------------

## B. Cálculos de muestra

Cálculo 1. Límite de aceptación empleando método de límite aceptable por residuo

$$LAR = 0.001 \frac{(50 \text{ mg}) \times (12500 \text{ g}) \times (25 \text{ cm}^2)}{(4000 \text{ mg}) \times (46,484.05 \text{ cm}^2) \times (5 \text{ ml})} = 1.6006 \times 10^{-5} \frac{\text{g}}{\text{ml}}$$

$$1.6006 \times 10^{-5} \frac{\text{g}}{\text{ml}} \times \frac{1000000 \mu\text{g}}{1 \text{ g}} = 16.806 \frac{\mu\text{g}}{\text{ml}} = \text{ppm}$$

$$LAR = 17 \text{ ppm}$$

Donde:

- LAR : Límite por residuo (ppm)
- FS : Factor de seguridad (adimensional)
- TL<sub>next product</sub> : Tamaño mínimo de lote del producto siguiente (g)
- ASM : Área superficial de muestreo (cm<sup>2</sup>)
- Dd<sub>max next product</sub> : Dosis diaria máxima del siguiente producto (mg)
- ACE : Superficie de contacto del equipo (cm<sup>2</sup>)
- CDD : Cantidad constante del disolvente (mL)

Se aplicó este cálculo para la determinación del límite de aceptación empleando el criterio “límite aceptable por residuo” para el mezclador empleado en este estudio.

Cálculo 2. Determinación de NOEL (dosis diaria mínima)

$$NOEL = \frac{\left(0.053 \frac{g}{kg}\right) x (70 kg)}{2000} = 1.855x10^{-3} g$$

Donde:

LD<sub>50</sub> : Dosis letal del producto A (g/kg)

W : Peso cuerpo humano (kg)

FC : Factor de conversión

Se aplicó este cálculo para poder calcular MACO, siendo esta una variable en la ecuación.

Cálculo 3. Límite de aceptación empleando método de MACO

$$MACO = \frac{(1.855x10^{-3} g) x (12500 g)}{(1000) x (4 g)} = 5.796875x10^{-3} g$$

$$(5.796875x10^{-3} g) x 1000 = 5.7968 \frac{mg}{kg} = ppm$$

Donde:

NOEL : Dosis diaria mínima (g)

MBS : Tamaño de lote mínimo (g)

SF : Factor de seguridad (adimensional)

TDD<sub>nextproduct</sub> : Dosis diaria mínima del siguiente producto (g)

Se aplicó este cálculo para la determinación del límite de aceptación empleando el criterio “MACO” para el mezclador empleado en este estudio.

Cálculo 4. Balance de masa para lote 1

$$Entrada = 57,498 g$$

$$Salida = 49,848 g$$

$$m_1 = m_2 + m_3 + m_4$$

$$m_1 - m_3 - m_2 = m_4$$

$$m_4 = (57,498.84 - 7,500 - 49,848)g$$

$$m_4 = 150.84 g$$

Donde:

M1 : Entrada (g)

M2 : Salida (g)

M3 : Salida 2

M4 : Merma

Se aplicó este cálculo para el balance de masa en el lote 2 y 3. De esta manera poder encontrar la cantidad de merma dentro del mezclador para cada lote fabricado.

Cálculo 5. Determinación de cantidad de API dentro de la merma

$$API \text{ entrada} = 27,225.00 g$$

$$\frac{27,225 g}{49,848 g} = 0.546160$$

$$0.546160 \times 100 = 54.61 \%$$

$$54.61 \% \times 150.84 g = 82.37 g \text{ API}$$

Se aplicó este cálculo para determinar la cantidad de API que conforma la merma dentro del mezclador para el lote 2 y 3.

Cálculo 6. Determinación de residuos de Nitazoxanida (diferencia entre cantidad inicial de API dentro de equipo y la cantidad cuantificada con hisopado).

$$82,370.00 mg - 0 mg \text{ API} = 82,370.00 mg$$

Se aplicó este cálculo para determinar los residuos de nitazoxanida encontrados en los puntos de muestreo, se aplicó este cálculo para los distintos puntos de muestreo de los lotes 2 y 3.

Cálculo 7. Efectividad en proceso de limpieza

$$\% \text{ Efectividad} = \frac{Xc}{C} \times 100$$

$$\% \text{ Efectividad} = \frac{82,370.00}{82,370.00} \times 100 = 100\%$$

Donde:

- Xc : Residuos después de realizar el procedimiento de limpieza
- C : Remanente de API en equipo

Cálculo 8. Determinación de activo catalogado como “peor caso”

$$x(0.2) + x(0.25) + x(0.2) + x(0.15) + x(0.20) = \text{ranking}$$

$$1(0.2) + 1(0.25) + 10(0.2) + 10(0.15) + 7(0.20) = 5.35$$

Se aplicó este cálculo para determinar el ranking de los activos evaluados en la matriz “peor caso”. El activo que obtenga el valor ponderado más alto, se convertirá en el API con mayor dificultad de limpieza y con el cual se pondrá a prueba el procedimiento. En este caso se determinó el API nitazoxanida con un valor de 5.35.

Para nitazoxanida se obtuvieron los siguientes valores:

Valor	Criterio
1	Toxicidad
1	Factor regulatorio
10	Solubilidad
10	Dificultad de limpieza
7	Tamaño de lote

Donde:

- x(0.2) : Criterio de toxicidad con valor de 0.20x
- x(0.25) : Criterio de factor regulatorio con valor de 0.25x
- x(0.2) : Criterio de solubilidad con valor de 0.2x
- x(0.15) : Criterio de dificultad de limpieza con valor de 0.15x
- x(0.20) : Criterio de tamaño de lote con valor de 0.20x

### C. Análisis de error

Cálculo de muestra 1. Determinación de la media de los porcentajes de efectividad calculados

Utilizando la ecuación 2,

$$\bar{x} = \frac{\sum x}{n}$$

$$\bar{x} = \frac{100 + 99.9992 + 99.9977}{3} = 99.9977$$

### D. Datos calculados

Tabla 18. Merma dentro de mezclador para los diferentes lotes trazados

Lote 1	150.84 g
Lote 2	1,349.84 g
Lote 3	276.54 g

Tabla 19. Residuos de Nitazoxanida

Lote	Punto	Diferencia de Residuos de Nitazoxanida
1	Base de hélice	82,370.00 mg
	Rendija de empaque	82,370.00 mg
	Cucharón	82,370.00 mg
	Cámara de mezclado	82,370.00 mg
2	Base de hélice	745,055.99 mg
	Rendija de empaque	745,058.17 mg
	Cucharón	745,057.68 mg
	Cámara de mezclado	745,055.89 mg
3	Base de hélice	151,412.9281 mg
	Rendija de empaque	151,414.7781 mg
	Cucharón	151,413.7581 mg
	Cámara de mezclado	151,412.7881 mg

Figura 2. Balance de masa lote 1

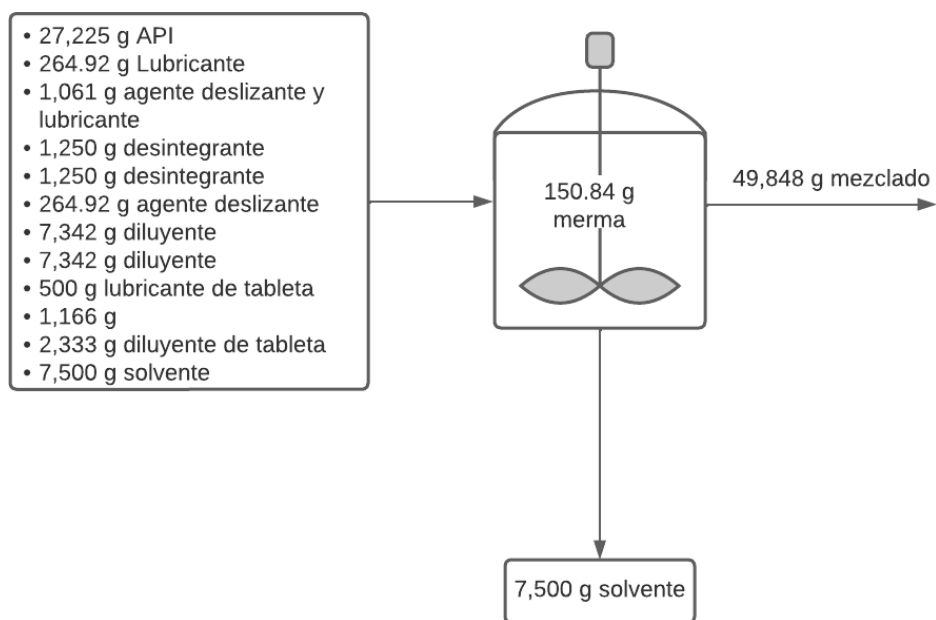


Figura 3. Balance de masa lote 2

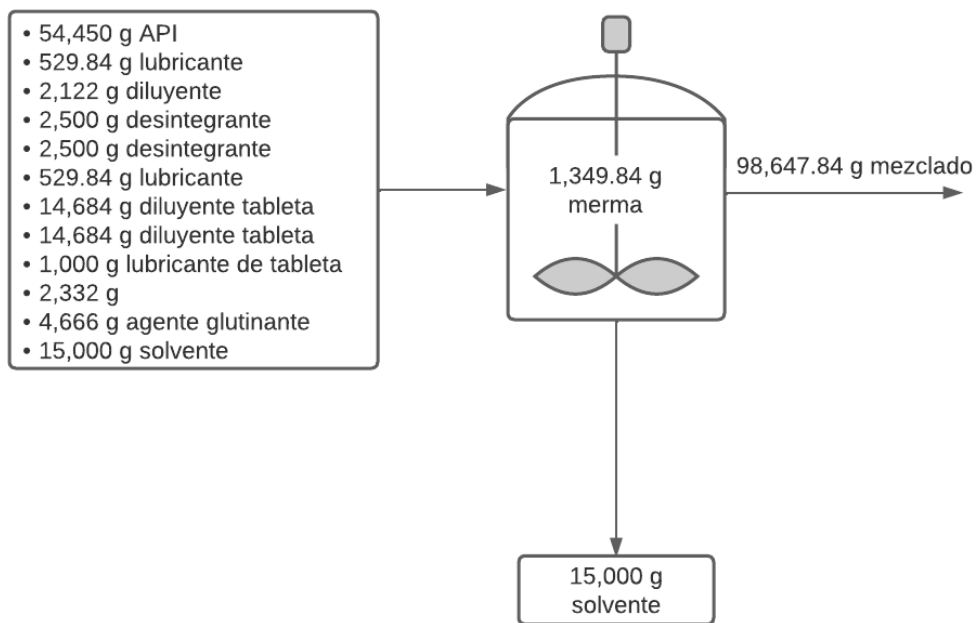
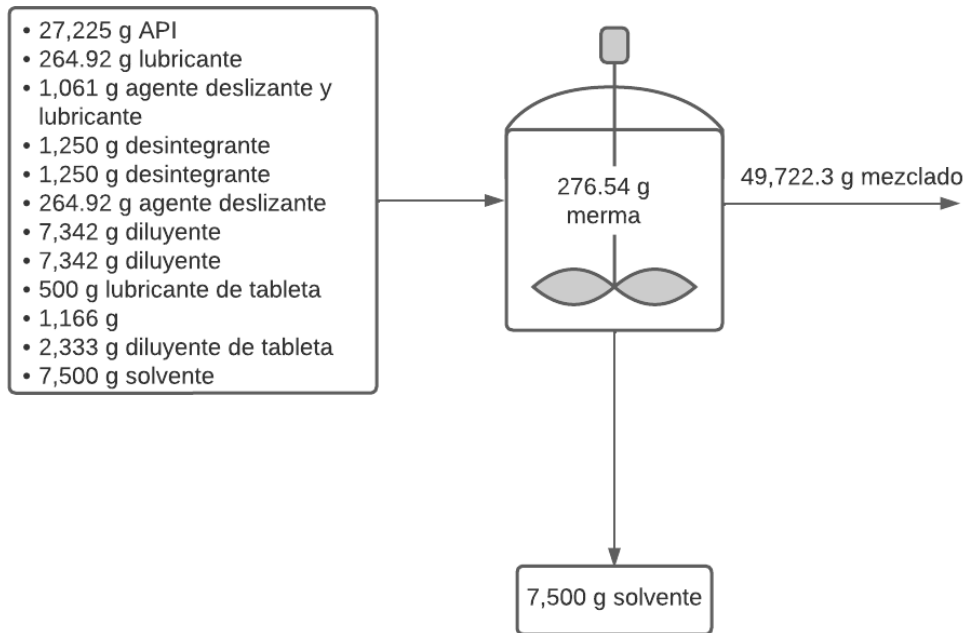


Figura 4. Balance de masa lote 3



## E. Cromatogramas

Figura 5. Inyección #1 de estándar en HPLC vial 1

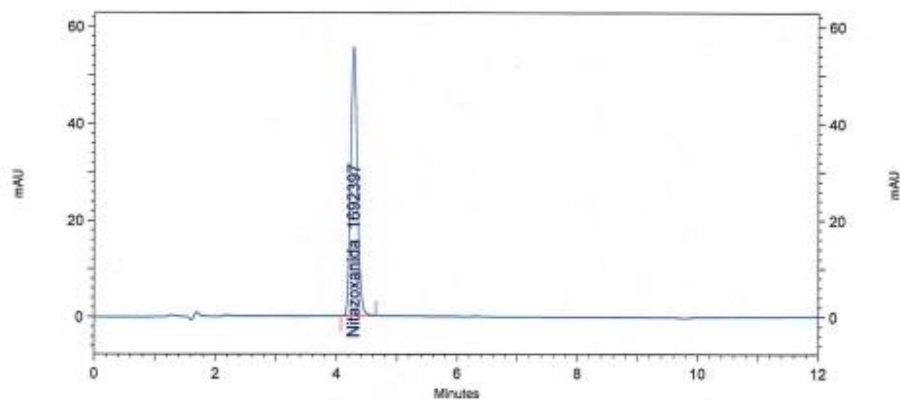


Figura 6. Inyección #2 de estándar en HPLC vial 1

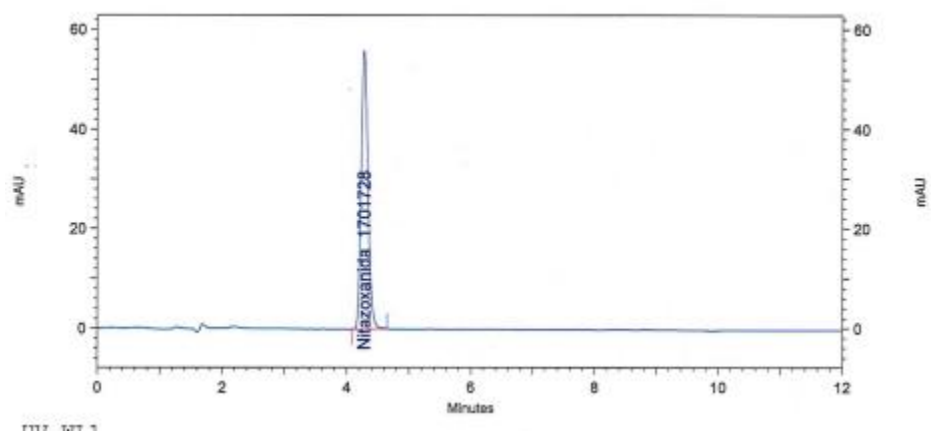


Figura 7. Inyección #3 de estándar en HPLC vial 1

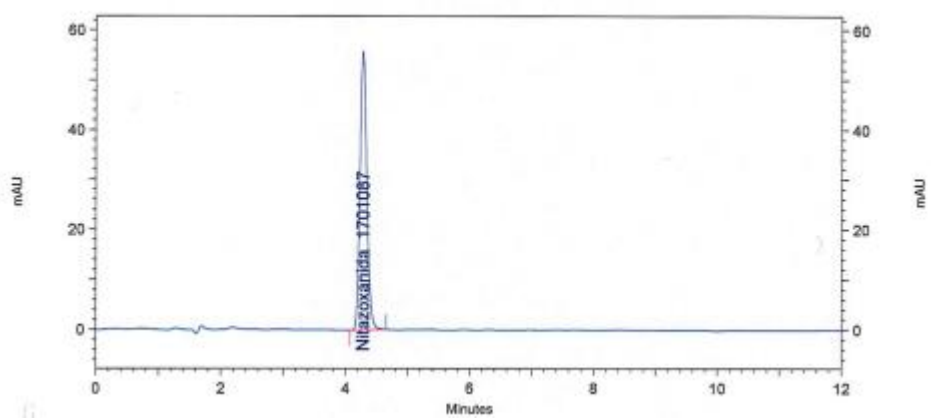


Figura 8. Inyección #4 de estándar en HPLC vial 1

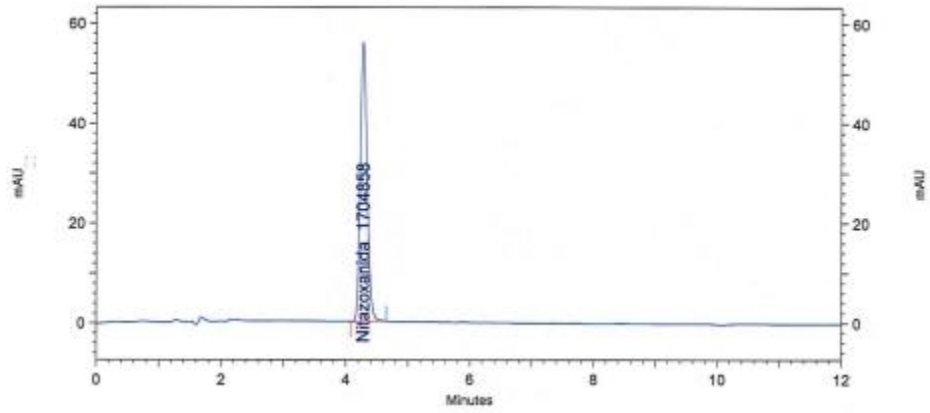


Figura 9. Inyección #5 de estándar en HPLC vial 1

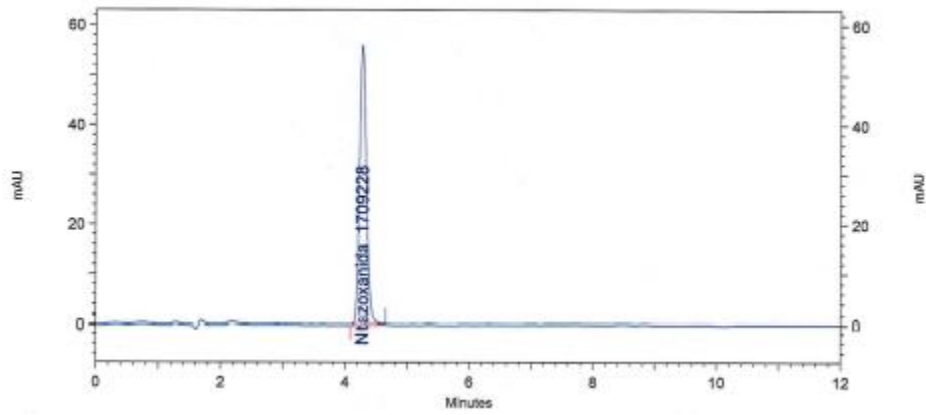


Figura 10. Inyección #6 de estándar en HPLC vial 1

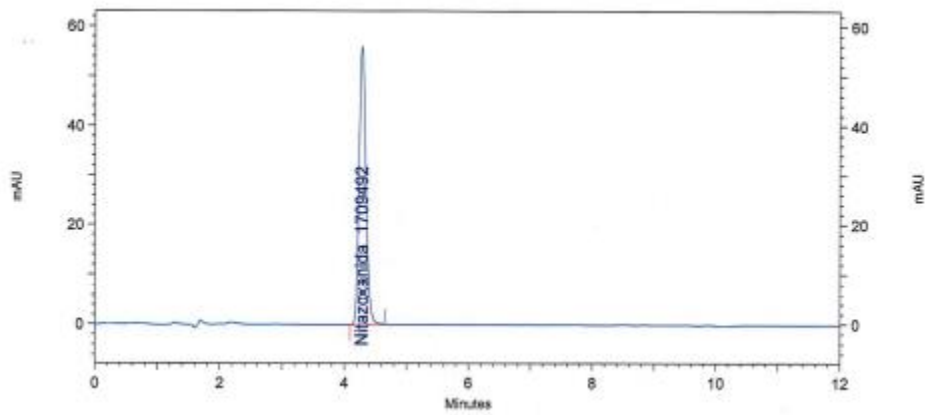


Figura 11. Inyección #1 de estándar en HPLC vial 2

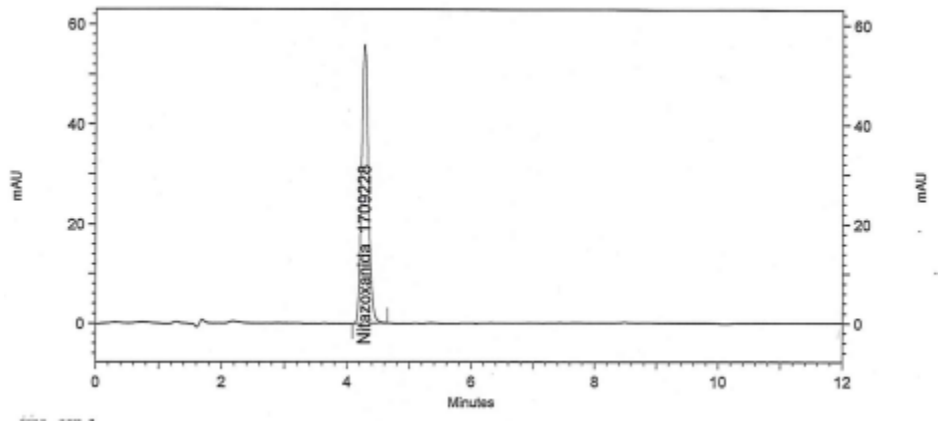


Figura 12. Inyección #1 de estándar en HPLC vial 2

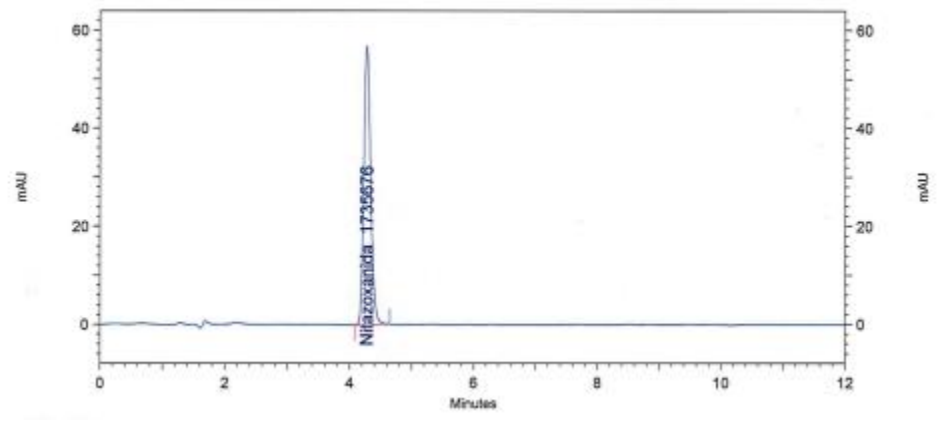


Figura 13. Cromatograma de hisopado tomado de base de hélice, lote 1

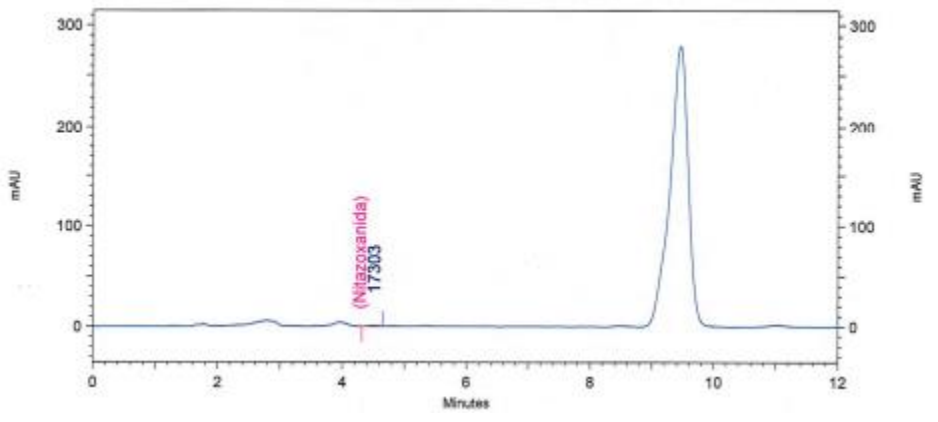


Figura 14. Cromatograma de hisopado tomado de rendija de empaque, lote 1

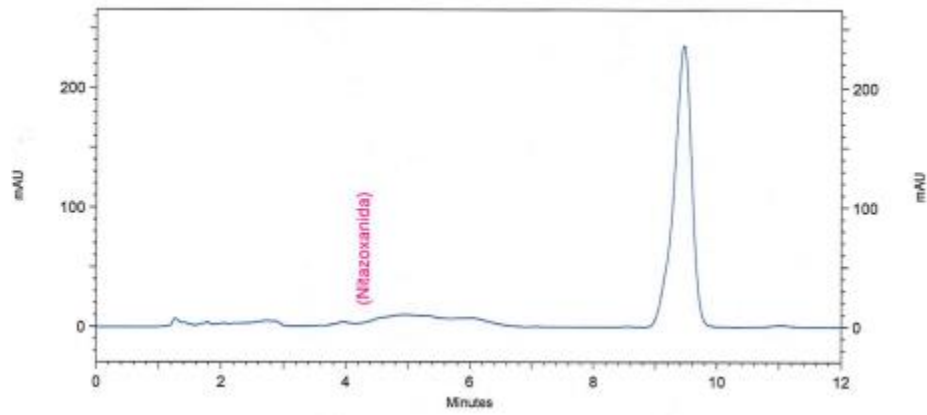


Figura 15. Cromatograma de hisopado tomado de cucharón, lote 1

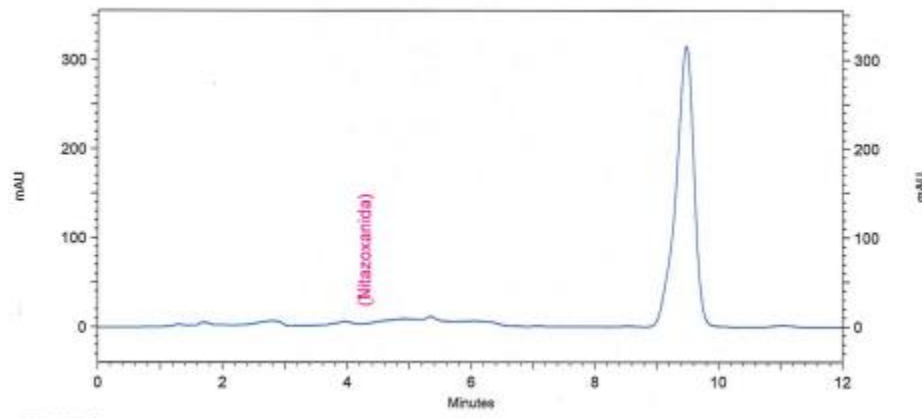


Figura 16. Cromatograma de hisopado tomado de cámara de mezclado, lote 1

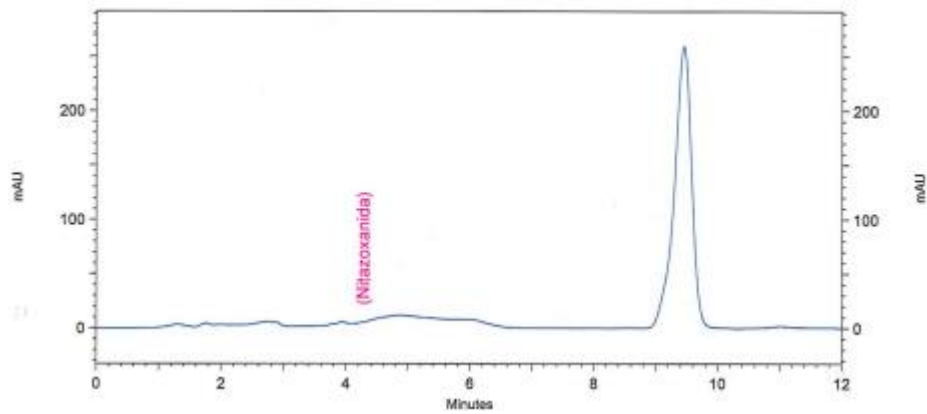


Figura 17. Cromatograma de hisopado tomado de base de hélice, lote 2

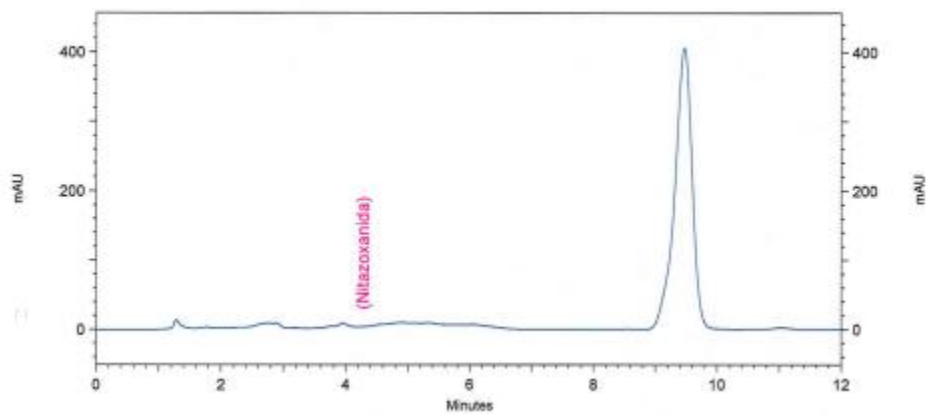


Figura 18. Cromatograma de hisopado tomado de rendija de empaque, lote 2

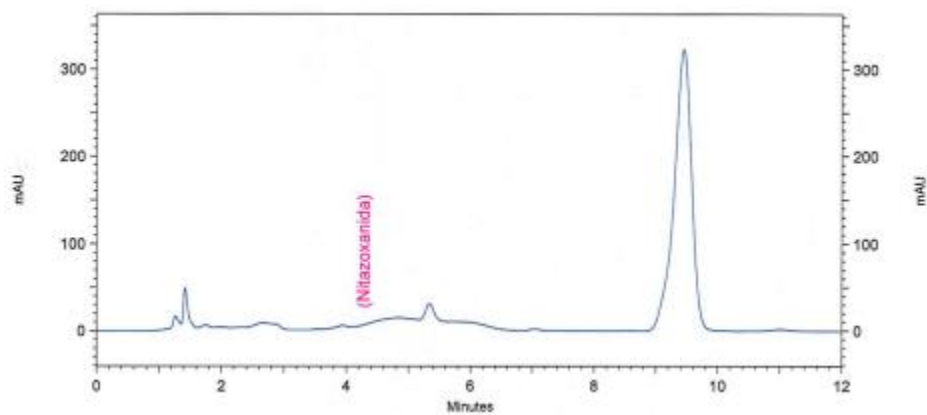


Figura 19. Cromatograma de hisopado tomado de cucharón, lote 2

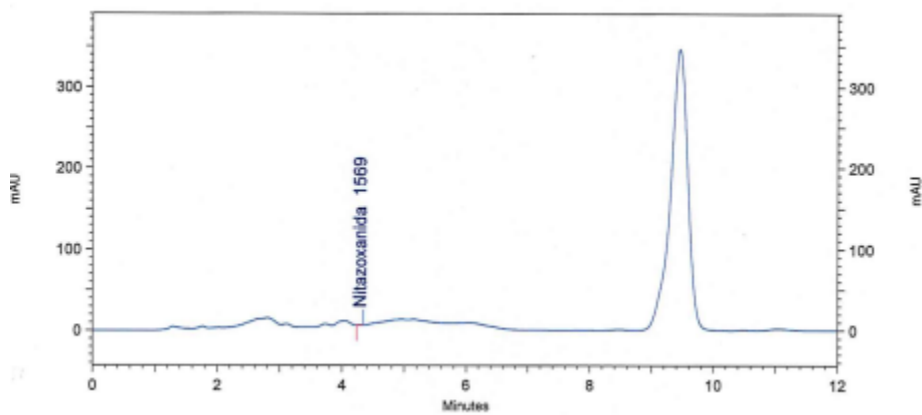


Figura 20. Cromatograma de hisopado tomado de cámara de mezclado, lote 2

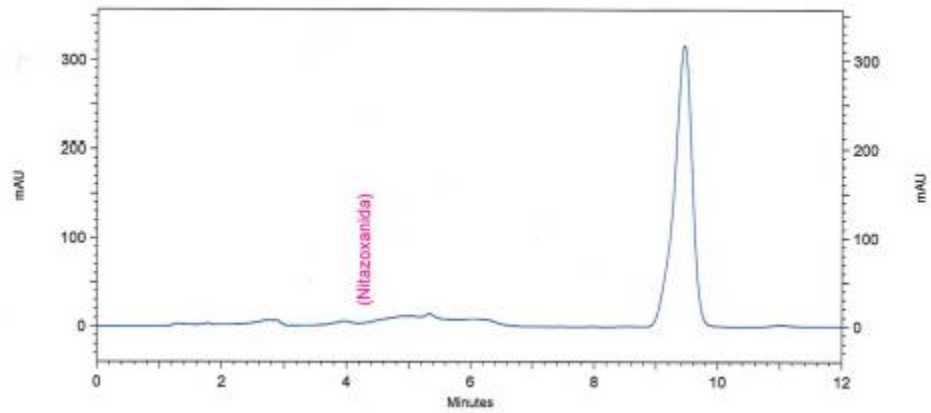


Figura 21. Cromatograma de hisopado tomado de base de hélice, lote 3

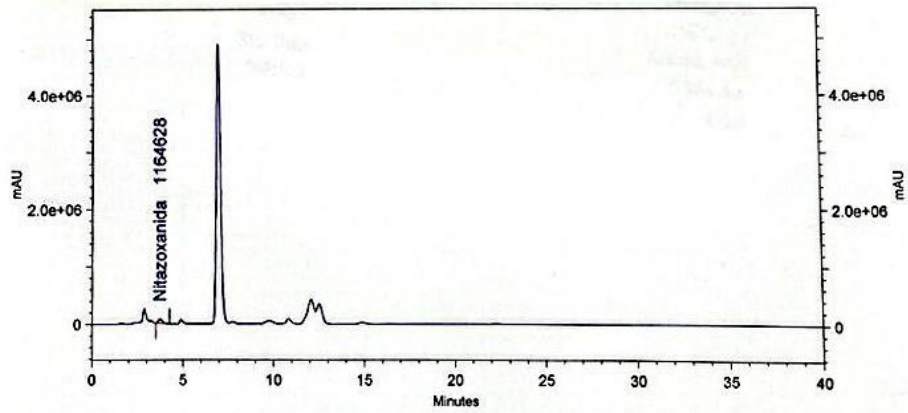


Figura 22. Cromatograma de hisopado tomado de rendija de empaque, lote 3

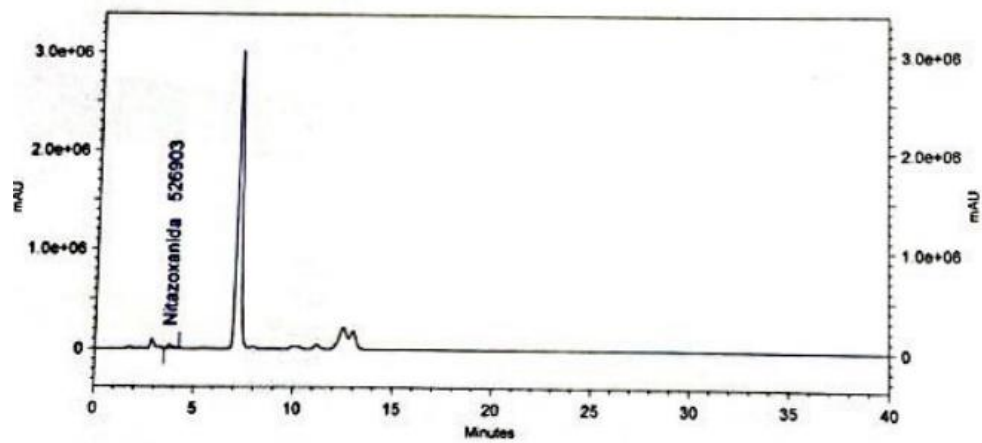


Figura 23. Cromatograma de hisopado tomado de cucharón, lote 3

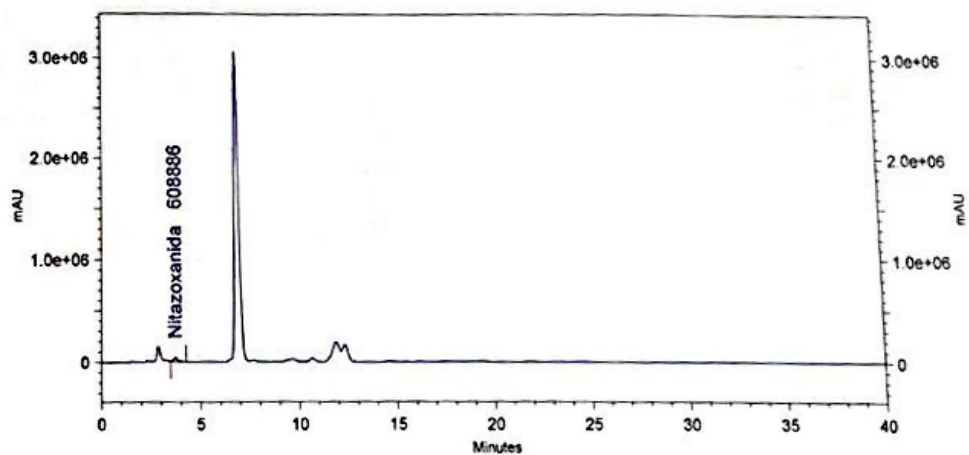
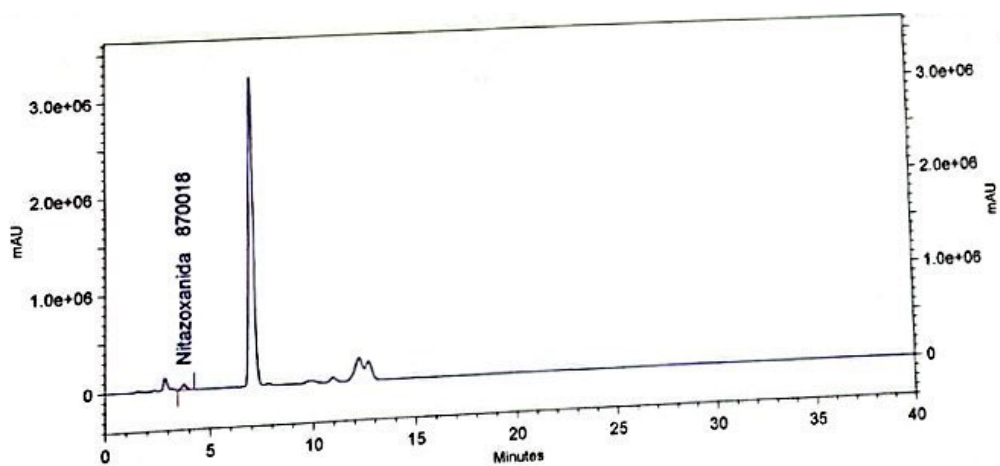


Figura 24. Cromatograma de hisopado tomado de cámara de mezclado, lote 3



## F. Procedimiento de limpieza

<i>LIMPIEZA DE SUPER MIXER</i>	<i>Código: xx-xx-xx</i>
	<i>Fecha de emisión: Junio 2022</i>
	<i>Versión: 00</i>

### *Procedimiento de limpieza*

#### **1. Propósito**

Detallar el proceso de limpieza del equipo Super Mixer ubicado en el área de granulación en la planta fármacos sólidos.

#### **2. Alcance**

La limpieza detallada en este procedimiento de limpieza debe ser aplicado a todo el personal involucrado operativo involucrado con la limpieza del equipo tanto como supervisor/jefe de producción.

#### **3. Definiciones**

- Limpieza: Proceso para la disminución de partículas viables y no viables a niveles establecidos.
- Contaminación cruzada: Presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables, procedentes de otros procesos de fabricación.
- Detergente: Los detergentes son combinaciones de compuestos químicos que pueden eliminar la suciedad.
- API: Cualquier sustancia o mezcla de sustancias empleadas en la fabricación de una forma farmacéutica. Dicha sustancia esta destinada a proporcionar actividad farmacológica u otro efecto directo en la cura, mitigación, tratamiento o que afecte la estructura y funcionamiento del cuerpo.

#### **4. Limpieza de equipo**

- 4.1 La limpieza del equipo se debe realizar de forma tal cual está escrita en el presente instructivo.
- 4.2 Previo a iniciar el proceso de limpieza, verificar que el equipo se encuentre desconectado.
- 4.3 Despejar el área de trabajo antes de empezar con el proceso de limpieza.

- 4.4 Abrir las compuertas del equipo con el fin de eliminar los residuos del proceso previo fabricado.
- 4.5 Colocar rótulo de “área en proceso de limpieza”.
- 4.6 Proteger los componentes eléctricos que puedan dañarse en contacto con agua, colocando bolsa plástica sobre ellos.
- 4.7 Desactivar el flipón general, este se encuentra dentro del panel de control.
- 4.8 Recolectar la merma dentro del equipo, colocar etiqueta de residuo y trasladarla al área correspondiente.
- 4.9 Sopletear el mezclador con aire comprimido, esto para eliminar producto adherido en las paredes.
- 4.10 Trasladar las piezas móviles al área de lavado, colocarlas en bolsas plásticas con identificación de “equipos para limpieza”. Al terminar su limpieza, almacenar en área de equipo limpio.
- 4.11 Desmontar las tapas superior e inferior y retirar los empaques, trasladar partes en bolsa plástica al área de lavado.
- 4.12 Aplicar 12 litros de agua potable filtrada con grado esterilizante en la tapa del equipo, asegurando que se remuevan los residuos. Realizar 3 veces.
- 4.13 Aplicar 600 ml de jabón Extran® neutro al 4% v/v en las aspas del equipo.
- 4.14 Empleando 12 litros de agua potable filtrada con filtro grado esterilizante, remojar la tapa, compuerta y ranura de descarte y frotar todas las piezas con una esponja. Usar 4 L de jabón Extran® neutro al 4% v/v. Frotar 7 veces para quitar el remanente de la fabricación anterior o polvo dentro del equipo.
- 4.15 Enjuagar con 12 L de agua potable filtrada con grado esterilizante y remover el jabón de las piezas.
- 4.16 Aplicar un enjuague final empleando 15 L de water for injection (WFI) de manera que se enjuaguen los accesorios del equipo que estuvieron en contacto directo con el producto.
- 4.17 Atomizar con alcohol etílico al 70% todo el equipo. Dejar actuar por 15 minutos y dejar secar por evaporación.
- 4.18 Verificar que el equipo no presente suciedad acumulada en sí.

## 5. Referencias

- 5.1 Comisión federal para la protección contra riesgos sanitarios, et al. (2015). *Norma Oficial Mexicana NOM-059 SSA1-2015, Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos*  
Extraído de:  
[https://dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5424575&fecha=05/02/2016#gsc.tab=0](https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5424575&fecha=05/02/2016#gsc.tab=0)
- 5.2 World Health Organization (2011). *Thirty-fifth report: Good manufacturing practices: guidelines on validation*. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, Annex 3, Appendix 3: Cleaning validation. Suiza: Geneva. 9 págs.  
Extraído de:  
<https://gxp-academy.org/upload/iblock/49e/49e939ef01c7b0fbacc12b7c73b398ef.pdf>

## G. Matriz peor caso

Figura 25. Matriz peor caso

API	CONCENTRACIÓN (mg/tableta)	FORMA FARMACÉUTICA	TAMAÑO DE LOTE (kg o L)	DL 50 (mg/Kg)	DL 50 (mg/Kg)	VALOR	FACTOR REGULATORIO	VALOR	SOLUBILIDAD	VALOR	DIFICULTAD DE LIMPIEZA	VALOR	CONCENTRACIÓN/ TAMAÑO DE LOTE	VALOR	RANKING
Nitazoxanida	500.00	Tabletas Recubiertas	100	10000	≥ 5001	1	Común	1	Insoluble	10	Muy difícil	10	76-100	7	5.35
Ibuprofeno	400.00	Tabletas Recubiertas	100	636	501-1000	5	Común	1	Muy poco soluble	7	Difícil	7	76-100	7	5.1
Claritromicina	250	Tabletas Recubiertas	12.5	1270	1001-5000	3	Antibiótico	3	Insoluble	10	Muy difícil	10	≤ 25	1	5.05
Claritromicina	500	Tabletas Recubiertas	12.5	1270	1001-5000	3	Antibiótico	3	Insoluble	10	Muy difícil	10	≤ 25	1	5.05
Propinoxato clorhidrato	10.00	Tabletas Recubiertas	25	360	51-500	7	Común	1	Insoluble	10	Difícil	7	≤ 25	1	4.9
Ibuprofeno	400.00	Tabletas Recubiertas	50	636	501-1000	5	Común	1	Prácticamente Insoluble	10	Difícil	7	26-50	3	4.9
Lecitina	25.00	Tabletas Recubiertas	300	8000	≥ 5001	1	Común	1	Prácticamente Insoluble	10	Dificultad media	3	≥ 101	10	4.9

API	CONCENTRACIÓN (mg/tableta)	FORMA FARMACÉUTICA	TAMAÑO DE LOTE (kg o L)	DL 50 (mg/Kg)	DL 50 (mg/Kg)	VALOR	FACTOR REGULATORIO	VALOR	SOLUBILIDAD	VALOR	DIFICULTAD DE LIMPIEZA	VALOR	CONCENTRACIÓN/ TAMAÑO DE LOTE	VALOR	RANKING
Esomeprazol	20.00	Tabletas Recubiertas	50	980	501-1000	5	Común	1	Poco soluble	7	Muy difícil	10	26-50	3	4.75
Esomeprazol	40.00	Tabletas Recubiertas	50	980	501-1000	5	Común	1	Poco soluble	7	Muy difícil	10	26-50	3	4.75
Nitazoxanida	500.00	Tabletas Recubiertas	50	10000	≥ 5001	1	Común	1	Prácticamente Insoluble	10	Muy difícil	10	26-50	3	4.55
Donepezilo	5.00	Tabletas Recubiertas	12.5	32.6	≤ 10-50	10	Común	1	Soluble	3	Muy difícil	10	≤ 25	1	4.55
Donepezilo	10	Tabletas Recubiertas	12.5	32.6	≤ 10-50	10	Común	1	Soluble	3	Muy difícil	10	≤ 25	1	4.55
Propinoxato clorhidrato	10.00	Tabletas Recubiertas	75	15000	≥ 5001	1	Común	1	Insoluble	10	Difícil	7	51-75	5	4.5
Esomeprazol	20.00	Tabletas Recubiertas	25	510	501-1000	5	Común	1	Poco soluble	7	Muy difícil	10	≤ 25	1	4.35

API	CONCENTRACIÓN (mg/tableta)	FORMA FARMACÉUTICA	TAMAÑO DE LOTE (kg o L)	DL 50 (mg/Kg)	DL 50 (mg/Kg)	VALOR	FACTOR REGULATORIO	VALOR	SOLUBILIDAD	VALOR	DIFICULTAD DE LIMPIEZA	VALOR	CONCENTRACIÓN/ TAMAÑO DE LOTE	VALOR	RANKING
Esomeprazol	40.00	Tabletas Recubiertas	25	980	501-1000	5	Común	1	Poco soluble	7	Muy difícil	10	≤ 25	1	4.35
Sulfato de Zinc	20	Tabletas Recubiertas	30	245	51-500	7	Común	1	Soluble	3	Muy difícil	10	26-50	3	4.35
Hierro Biaminoquelado	30.00	Tabletas Recubiertas	100	30000	≥ 5001	1	Común	1	Prácticamente Insoluble	10	Dificultad media	3	76-100	7	4.3
Glimepiride	2.00	Tabletas Recubiertas	100	10000	≥ 5001	1	Común	1	Prácticamente Insoluble	10	Dificultad media	3	76-100	7	4.3
Glimepirida	4.00	Tabletas Recubiertas	100	10000	≥ 5001	1	Común	1	Prácticamente Insoluble	10	Dificultad media	3	76-100	7	4.3
Vildagliptina	50.00	Tabletas Recubiertas	12.5	0.3	≤ 10-50	10	Común	1	Fácilmente soluble	1	Muy difícil	10	≤ 25	1	4.15
Vildagliptina	50.00	Tabletas Recubiertas	12.5	0.3	≤ 10-50	10	Común	1	Fácilmente soluble	1	Muy difícil	10	≤ 25	1	4.15
Vildagliptina	50.00	Tabletas Recubiertas	12.5	0.3	≤ 10-50	10	Común	1	Fácilmente soluble	1	Muy difícil	10	≤ 25	1	4.15
Vildagliptina	50.00	Tabletas Recubiertas	12.5	0.3	≤ 10-50	10	Común	1	Fácilmente soluble	1	Muy difícil	10	≤ 25	1	4.15
Flavoxato Clorhidrato	200.00	Tabletas Recubiertas	75	1000	501-1000	5	Común	1	Poco soluble	7	Dificultad media	3	51-75	5	4.1

API	CONCENTRACIÓN (mg/tableta)	FORMA FARMACÉUTICA	TAMAÑO DE LOTE (kg o L)	DL 50 (mg/Kg)	DL 50 (mg/Kg)	VALOR	FACTOR REGULATORIO	VALOR	SOLUBILIDAD	VALOR	DIFICULTAD DE LIMPIEZA	VALOR	CONCENTRACIÓN/ TAMAÑO DE LOTE	VALOR	RANKING
Diclofenaco Sódico	50.00	Tabletas Recubiertas	100	53	51-500	7	Común	1	Moderadamente Soluble	3	Dificultad media	3	76-100	7	4.1
Hidroclorotiazida	6.25	Tabletas Recubiertas	50	100	51-500	7	Común	1	Muy poco soluble	7	Dificultad media	3	26-50	3	4.1
Hidroclorotiazida	6.25	Tabletas Recubiertas	50	100	51-500	7	Común	1	Muy poco soluble	7	Dificultad media	3	26-50	3	4.1
Propinoxato clorhidrato	10.00	Tabletas Recubiertas	50	15000	≥ 5001	1	Común	1	Insoluble	10	Difícil	7	26-50	3	4.1
Clonixinato de lisina	125.00	Tabletas Recubiertas	75	15000	≥ 5001	1	Común	1	Muy poco soluble	7	Difícil	7	51-75	5	3.9
Clopidogrel	75.00	Tabletas Recubiertas	50	2000	1001-5000	3	Común	1	Prácticamente Insoluble	10	Dificultad media	3	26-50	3	3.9
Rosuvastatina	20.00	Tabletas Recubiertas	50	1000	501-1000	5	Común	1	Muy poco soluble	7	Dificultad media	3	26-50	3	3.7

API	CONCENTRACIÓN (mg/tableta)	FORMA FARMACÉUTICA	TAMAÑO DE LOTE (kg o L)	DL 50 (mg/Kg)	DL 50 (mg/Kg)	VALOR	FACTOR REGULATORIO	VALOR	SOLUBILIDAD	VALOR	DIFICULTAD DE LIMPIEZA	VALOR	CONCENTRACIÓN/ TAMAÑO DE LOTE	VALOR	RANKING
Rosuvastatina	40.00	Tabletas Recubiertas	50	1000	501-1000	5	Común	1	Muy poco soluble	7	Dificultad media	3	26-50	3	3.7
Ácido fólico	25.00	Tabletas Recubiertas	100	>8000	≥ 5001	1	Común	1	Muy poco soluble	7	Dificultad media	3	76-100	7	3.7
Hidroclorotiazida	6.25	Tabletas Recubiertas	12.5	100	51-500	7	Común	1	Muy poco soluble	7	Dificultad media	3	≤ 25	1	3.7
Hidroclorotiazida	6.25	Tabletas Recubiertas	25	100	51-500	7	Común	1	Muy poco soluble	7	Dificultad media	3	≤ 25	1	3.7
Hidroclorotiazida	6.25	Tabletas Recubiertas	12.5	100	51-500	7	Común	1	Muy poco soluble	7	Dificultad media	3	≤ 25	1	3.7
Hidroclorotiazida	6.25	Tabletas Recubiertas	25	100	51-500	7	Común	1	Muy poco soluble	7	Dificultad media	3	≤ 25	1	3.7
Hidroclorotiazida	6.25	Tabletas Recubiertas	12.5	100	51-500	7	Común	1	Muy poco soluble	7	Dificultad media	3	≤ 25	1	3.7

API	CONCENTRACIÓN (mg/tableta)	FORMA FARMACÉUTICA	TAMAÑO DE LOTE (kg o L)	DL 50 (mg/Kg)	DL 50 (mg/Kg)	VALOR	FACTOR REGULATORIO	VALOR	SOLUBILIDAD	VALOR	DIFICULTAD DE LIMPIEZA	VALOR	CONCENTRACIÓN/ TAMAÑO DE LOTE	VALOR	RANKING
Hidroclorotiazida	6.25	Tabletas Recubiertas	25	100	51-500	7	Común	1	Muy poco soluble	7	Dificultad media	3	≤ 25	1	3.7
Hidroxycloquina Sulfato	400.00	Tabletas Recubiertas	40	830	501-1000	5	Común	1	Fácilmente soluble	1	Muy difícil	10	26-50	3	3.55
Sulfato de Zinc	20.00	Tabletas Recubiertas	12.5	245.0	51-500	7	Común	1	Fácilmente soluble	1	Muy difícil	10	≤ 25	1	3.55
Dexketoprofeno Trometanol	25.00	Tabletas Recubiertas	12.5	62.4	51-500	7	Común	1	Fácilmente soluble	1	Muy difícil	10	≤ 25	1	3.55
Tramadol	75.00	Tabletas Recubiertas	12.5	228.0	51-500	7	Común	1	Muy Soluble	1	Muy difícil	10	≤ 25	1	3.55
Hierro Biaminoquelado	30.00	Tabletas Recubiertas	50	30000	≥ 5001	1	Común	1	Prácticamente Insoluble	10	Dificultad media	3	26-50	3	3.5
Clonixinato de lisina	125.00	Tabletas Recubiertas	50	15000	≥ 5001	1	Común	1	Muy poco soluble	7	Difícil	7	26-50	3	3.5
Dexketoprofeno	25.00	Tabletas Recubiertas	50	486	51-500	7	Común	1	Muy Soluble	1	Difícil	7	26-50	3	3.5

API	CONCENTRACIÓN (mg/tableta)	FORMA FARMACÉUTICA	TAMAÑO DE LOTE (kg o L)	DL 50 (mg/Kg)	DL 50 (mg/Kg)	VALOR	FACTOR REGULATORIO	VALOR	SOLUBILIDAD	VALOR	DIFICULTAD DE LIMPIEZA	VALOR	CONCENTRACIÓN/ TAMAÑO DE LOTE	VALOR	RANKING
Glimepirida	4.00	Tabletas Recubiertas	50	10000	≥ 5001	1	Común	1	Prácticamente Insoluble	10	Dificultad media	3	26-50	3	3.5
Claritromicina	500.00	Tabletas Recubiertas	25	5000	1001-5000	3	Común	1	Prácticamente Insoluble	10	Dificultad media	3	≤ 25	1	3.5
Clopidogrel	75.00	Tabletas Recubiertas	25	2000	1001-5000	3	Común	1	Prácticamente Insoluble	10	Dificultad media	3	≤ 25	1	3.5
Tadalafil	20.00	Tabletas Recubiertas	25	2000	1001-5000	3	Común	1	Prácticamente Insoluble	10	Dificultad media	3	≤ 25	1	3.5
Ácido Glutámico	200.00	Tabletas Recubiertas	300	30000	≥ 5001	1	Común	1	Soluble	3	Dificultad media	3	≥ 101	10	3.5
Levofloxacina	500.00	Tabletas Recubiertas	75	1478	1001-5000	3	Antibiótico	3	Moderadamente Soluble	3	Dificultad media	3	51-75	5	3.4
Bisoprolol Fumarato	10.00	Tabletas Recubiertas	25	940	501-1000	5	Común	1	Muy poco soluble	7	Dificultad media	3	≤ 25	1	3.3

API	CONCENTRACIÓN (mg/tableta)	FORMA FARMACÉUTICA	TAMAÑO DE LOTE (kg o L)	DL 50 (mg/Kg)	DL 50 (mg/Kg)	VALOR	FACTOR REGULATORIO	VALOR	SOLUBILIDAD	VALOR	DIFICULTAD DE LIMPIEZA	VALOR	CONCENTRACIÓN/ TAMAÑO DE LOTE	VALOR	RANKING
Rosuvastatina	10.00	Tabletas Recubiertas	25	1000	501-1000	5	Común	1	Muy poco soluble	7	Dificultad media	3	≤ 25	1	3.3
Rosuvastatina	20.00	Tabletas Recubiertas	25	1000	501-1000	5	Común	1	Muy poco soluble	7	Dificultad media	3	≤ 25	1	3.3
Rosuvastatina	40.00	Tabletas Recubiertas	25	1000	501-1000	5	Común	1	Muy poco soluble	7	Dificultad media	3	≤ 25	1	3.3
Hidroclorotiazida	6.25	Tabletas Recubiertas	50	100	51-500	7	Común	1	Moderadamente Soluble	3	Dificultad media	3	26-50	3	3.3
Metformina	1,000.00	Tabletas Recubiertas	50	1770	1001-5000	3	Común	1	Muy poco soluble	7	Dificultad media	3	26-50	3	3.3
Diclofenaco Sódico	50.00	Tabletas Recubiertas	50	53	51-500	7	Común	1	Moderadamente Soluble	3	Dificultad media	3	26-50	3	3.3
Vit B12	1.00	Tabletas Recubiertas	100	5000	1001-5000	3	Común	1	Moderadamente Soluble	3	Dificultad media	3	76-100	7	3.3
Vit B1	50.00	Tabletas Recubiertas	100	5000	1001-5000	3	Común	1	Moderadamente Soluble	3	Dificultad media	3	76-100	7	3.3

API	CONCENTRACIÓN (mg/tableta)	FORMA FARMACÉUTICA	TAMAÑO DE LOTE (kg o L)	DL 50 (mg/Kg)	DL 50 (mg/Kg)	VALOR	FACTOR REGULATORIO	VALOR	SOLUBILIDAD	VALOR	DIFICULTAD DE LIMPIEZA	VALOR	CONCENTRACIÓN/ TAMAÑO DE LOTE	VALOR	RANKING
Quetiapina	200	Tabletas Recubiertas	12.5	2000	1001-5000	3	Común	1	Moderadamente Soluble	3	Muy difícil	10	≤ 25	1	3.15
Quetiapina	300	Tabletas Recubiertas	12.5	2000	1001-5000	3	Común	1	Moderadamente Soluble	3	Muy difícil	10	≤ 25	1	3.15
Quetiapina	100	Tabletas Recubiertas	12.5	2000	1001-5000	3	Común	1	Moderadamente Soluble	3	Muy difícil	10	≤ 25	1	3.15
Clonixinato de lisina	125.00	Tabletas Recubiertas	25	15000	≥ 5001	1	Común	1	Muy poco soluble	7	Difícil	7	≤ 25	1	3.1
Dexketoprofeno	25.00	Tabletas Recubiertas	25	486	51-500	7	Común	1	Muy Soluble	1	Difícil	7	≤ 25	1	3.1
Glimepiride	4.00	Tabletas Recubiertas	25	10000	≥ 5001	1	Común	1	Prácticamente Insoluble	10	Dificultad media	3	≤ 25	1	3.1
Fosfato monosódico anhidro	25.00	Tabletas Recubiertas	300	17000	≥ 5001	1	Común	1	Muy Soluble	1	Dificultad media	3	≥ 101	10	3.1
Levofloxacina	500.00	Tabletas Recubiertas	50	1478	1001-5000	3	Antibiótico	3	Moderadamente Soluble	3	Dificultad media	3	26-50	3	3

API	CONCENTRACIÓN (mg/tableta)	FORMA FARMACÉUTICA	TAMAÑO DE LOTE (kg o L)	DL 50 (mg/Kg)	DL 50 (mg/Kg)	VALOR	FACTOR REGULATORIO	VALOR	SOLUBILIDAD	VALOR	DIFICULTAD DE LIMPIEZA	VALOR	CONCENTRACIÓN/ TAMAÑO DE LOTE	VALOR	RANKING
Levofloxacin	750.00	Tabletas Recubiertas	50	1478	1001-5000	3	Antibiótico	3	Moderadamente Soluble	3	Dificultad media	3	26-50	3	3
Ciprofloxacina	500.00	Tabletas Recubiertas	75	2000	1001-5000	3	Común	1	Moderadamente Soluble	3	Dificultad media	3	51-75	5	2.9
Metformina	1,000.00	Tabletas Recubiertas	100	1770	1001-5000	3	Común	1	Fácilmente soluble	1	Dificultad media	3	76-100	7	2.9
Metformina	1,000.00	Tabletas Recubiertas	100	1770	1001-5000	3	Común	1	Fácilmente soluble	1	Dificultad media	3	76-100	7	2.9
Vit B6	50.00	Tabletas Recubiertas	100	4000	1001-5000	3	Común	1	Fácilmente soluble	1	Dificultad media	3	76-100	7	2.9
Ácido fólico	25.00	Tabletas Recubiertas	50	>8000	≥ 5001	1	Común	1	Muy poco soluble	7	Dificultad media	3	26-50	3	2.9
Bisoprolol Fumarato	5.00	Tabletas Recubiertas	50	940	51-500	7	Común	1	Muy Soluble	1	Dificultad media	3	26-50	3	2.9
Ketorolaco	10.00	Tabletas Recubiertas	50	189	51-500	7	Común	1	Fácilmente soluble	1	Dificultad media	3	26-50	3	2.9

API	CONCENTRACIÓN (mg/tableta)	FORMA FARMACÉUTICA	TAMAÑO DE LOTE (kg o L)	DL 50 (mg/Kg)	DL 50 (mg/Kg)	VALOR	FACTOR REGULATORIO	VALOR	SOLUBILIDAD	VALOR	DIFICULTAD DE LIMPIEZA	VALOR	CONCENTRACIÓN/ TAMAÑO DE LOTE	VALOR	RANKING
Ketorolaco	20.00	Tabletas Recubiertas	50	189	51-500	7	Común	1	Fácilmente soluble	1	Dificultad media	3	26-50	3	2.9
Metformina Clorhidrato	850.00	Tabletas Recubiertas	75	1000	501-1000	5	Común	1	Fácilmente soluble	1	Dificultad media	3	51-75	5	2.9
Metformina Clorhidrato	1,000.00	Tabletas Recubiertas	75	1000	501-1000	5	Común	1	Fácilmente soluble	1	Dificultad media	3	51-75	5	2.9
Sitagliptina	100.00	Tabletas Recubiertas	12.5	>3000	1001-5000	3	Común	1	Fácilmente soluble	1	Muy difícil	10	≤ 25	1	2.75
Metformina	500.00	Tabletas Recubiertas	12.5	1700.0	1001-5000	3	Común	1	Fácilmente soluble	1	Muy difícil	10	≤ 25	1	2.75
Metformina	850.00	Tabletas Recubiertas	12.5	1700.0	1001-5000	3	Común	1	Fácilmente soluble	1	Muy difícil	10	≤ 25	1	2.75
Metformina	1,000.00	Tabletas Recubiertas	12.5	1700.0	1001-5000	3	Común	1	Fácilmente soluble	1	Muy difícil	10	≤ 25	1	2.75
Levofloxacina	500.00	Tabletas Recubiertas	25	1478	1001-5000	3	Antibiótico	3	Moderadamente Soluble	3	Dificultad media	3	≤ 25	1	2.6

API	CONCENTRACIÓN (mg/tableta)	FORMA FARMACÉUTICA	TAMAÑO DE LOTE (kg o L)	DL 50 (mg/Kg)	DL 50 (mg/Kg)	VALOR	FACTOR REGULATORIO	VALOR	SOLUBILIDAD	VALOR	DIFICULTAD DE LIMPIEZA	VALOR	CONCENTRACIÓN/ TAMAÑO DE LOTE	VALOR	RANKING
Levofloxacin	750.00	Tabletas Recubiertas	25	1478	1001-5000	3	Antibiótico	3	Moderadamente Soluble	3	Dificultad media	3	≤ 25	1	2.6
Otilonio Bromuro	40.00	Tabletas Recubiertas	25	1550	1001-5000	3	Antibiótico	3	Soluble	3	Dificultad media	3	≤ 25	1	2.6
Bisoprolol Fumarato	2.50	Tabletas Recubiertas	50	940	501-1000	5	Común	1	Muy Soluble	1	Dificultad media	3	26-50	3	2.5
Bisoprolol Fumarato	5.00	Tabletas Recubiertas	50	940	501-1000	5	Común	1	Muy Soluble	1	Dificultad media	3	26-50	3	2.5
Bisoprolol Fumarato	10.00	Tabletas Recubiertas	50	940	501-1000	5	Común	1	Muy Soluble	1	Dificultad media	3	26-50	3	2.5
Bisoprolol Fumarato	2.50	Tabletas Recubiertas	50	940	501-1000	5	Común	1	Muy Soluble	1	Dificultad media	3	26-50	3	2.5
Bisoprolol Fumarato	5.00	Tabletas Recubiertas	25	940	51-500	7	Común	1	Muy Soluble	1	Dificultad media	3	≤ 25	1	2.5
Bisoprolol Fumarato	10.00	Tabletas Recubiertas	12.5	940	51-500	7	Común	1	Muy Soluble	1	Dificultad media	3	≤ 25	1	2.5

API	CONCENTRACIÓN (mg/tableta)	FORMA FARMACÉUTICA	TAMAÑO DE LOTE (kg o L)	DL 50 (mg/Kg)	DL 50 (mg/Kg)	VALOR	FACTOR REGULATORIO	VALOR	SOLUBILIDAD	VALOR	DIFICULTAD DE LIMPIEZA	VALOR	CONCENTRACIÓN/ TAMAÑO DE LOTE	VALOR	RANKING
Bisoprolol Fumarato	10.00	Tabletas Recubiertas	50	940	501-1000	5	Común	1	Muy Soluble	1	Dificultad media	3	26-50	3	2.5
Ciprofloxacina	500.00	Tabletas Recubiertas	50	2000	1001-5000	3	Común	1	Moderadamente Soluble	3	Dificultad media	3	26-50	3	2.5
Citalopram	20.00	Tabletas Recubiertas	12.5	800	501-1000	5	Común	1	Moderadamente Soluble	3	Dificultad media	3	≤ 25	1	2.5
Citalopram	20.00	Tabletas Recubiertas	25	800	501-1000	5	Común	1	Moderadamente Soluble	3	Dificultad media	3	≤ 25	1	2.5
Ketorolaco	10.00	Tabletas Recubiertas	12.50	189	51-500	7	Común	1	Fácilmente soluble	1	Dificultad media	3	≤ 25	1	2.5
Ketorolaco	20.00	Tabletas Recubiertas	12.50	189	51-500	7	Común	1	Fácilmente soluble	1	Dificultad media	3	≤ 25	1	2.5
Ketorolaco	20.00	Tabletas Recubiertas	25	189	51-500	7	Común	1	Fácilmente soluble	1	Dificultad media	3	≤ 25	1	2.5

API	CONCENTRACIÓN (mg/tableta)	FORMA FARMACÉUTICA	TAMAÑO DE LOTE (kg o L)	DL 50 (mg/Kg)	DL 50 (mg/Kg)	VALOR	FACTOR REGULATORIO	VALOR	SOLUBILIDAD	VALOR	DIFICULTAD DE LIMPIEZA	VALOR	CONCENTRACIÓN/ TAMAÑO DE LOTE	VALOR	RANKING
Losartan	100.00	Tabletas Recubiertas	50	1590	501-1000	5	Común	1	Fácilmente soluble	1	Dificultad media	3	26-50	3	2.5
Losartan potásico	50.00	Tabletas Recubiertas	50	2000	1001-5000	3	Común	1	Soluble	3	Dificultad media	3	26-50	3	2.5
Hidroclorotiazida	12.50	Tabletas Recubiertas	50	2750	1001-5000	3	Común	1	Soluble	3	Dificultad media	3	26-50	3	2.5
Losartan potásico	100.00	Tabletas Recubiertas	50	2000	1001-5000	3	Común	1	Soluble	3	Dificultad media	3	26-50	3	2.5
Hidroclorotiazida	25.00	Tabletas Recubiertas	50	2750	1001-5000	3	Común	1	Soluble	3	Dificultad media	3	26-50	3	2.5
Otilonio Bromuro	40.00	Tabletas Recubiertas	50	1550	1001-5000	3	Común	1	Soluble	3	Dificultad media	3	26-50	3	2.5

API	CONCENTRACIÓN (mg/tableta)	FORMA FARMACÉUTICA	TAMAÑO DE LOTE (kg o L)	DL 50 (mg/Kg)	DL 50 (mg/Kg)	VALOR	FACTOR REGULATORIO	VALOR	SOLUBILIDAD	VALOR	DIFICULTAD DE LIMPIEZA	VALOR	CONCENTRACIÓN/ TAMAÑO DE LOTE	VALOR	RANKING
Vit B12	1.00	Tabletas Recubiertas	50	5000	1001-5000	3	Común	1	Moderadamente Soluble	3	Dificultad media	3	26-50	3	2.5
Vit B1	50.00	Tabletas Recubiertas	50	5000	1001-5000	3	Común	1	Moderadamente Soluble	3	Dificultad media	3	26-50	3	2.5
Ketorolaco	10.00	Tabletas Recubiertas	25	189	51-500	7	Común	1	Fácilmente soluble	1	Dificultad media	3	<25	0	2.3
Bisoprolol Fumarato	2.50	Tabletas Recubiertas	12.5	940	501-1000	5	Común	1	Muy Soluble	1	Dificultad media	3	≤ 25	1	2.1
Bisoprolol Fumarato	2.50	Tabletas Recubiertas	25	940	501-1000	5	Común	1	Muy Soluble	1	Dificultad media	3	≤ 25	1	2.1
Bisoprolol Fumarato	5.00	Tabletas Recubiertas	12.5	940	501-1000	5	Común	1	Muy Soluble	1	Dificultad media	3	≤ 25	1	2.1
Bisoprolol Fumarato	5.00	Tabletas Recubiertas	25	940	501-1000	5	Común	1	Muy Soluble	1	Dificultad media	3	≤ 25	1	2.1
Bisoprolol Fumarato	10.00	Tabletas Recubiertas	12.50	940	501-1000	5	Común	1	Muy Soluble	1	Dificultad media	3	≤ 25	1	2.1
Bisoprolol Fumarato	10.00	Tabletas Recubiertas	25	940	501-1000	5	Común	1	Muy Soluble	1	Dificultad media	3	≤ 25	1	2.1

API	CONCENTRACIÓN (mg/tableta)	FORMA FARMACÉUTICA	TAMAÑO DE LOTE (kg o L)	DL 50 (mg/Kg)	DL 50 (mg/Kg)	VALOR	FACTOR REGULATORIO	VALOR	SOLUBILIDAD	VALOR	DIFICULTAD DE LIMPIEZA	VALOR	CONCENTRACIÓN/ TAMAÑO DE LOTE	VALOR	RANKING
Bisoprolol Fumarato	2.50	Tabletas Recubiertas	12.5	940	501-1000	5	Común	1	Muy Soluble	1	Dificultad media	3	≤ 25	1	2.1
Bisoprolol Fumarato	2.50	Tabletas Recubiertas	25	940	501-1000	5	Común	1	Muy Soluble	1	Dificultad media	3	≤ 25	1	2.1
Bisoprolol Fumarato	5.00	Tabletas Recubiertas	12.5	940	501-1000	5	Común	1	Muy Soluble	1	Dificultad media	3	≤ 25	1	2.1
Ciprofloxacina	500.00	Tabletas Recubiertas	25	2000	1001-5000	3	Común	1	Moderadamente Soluble	3	Dificultad media	3	≤ 25	1	2.1
Losartan	50.00	Tabletas Recubiertas	50	1590	1001-5000	3	Común	1	Fácilmente soluble	1	Dificultad media	3	26-50	3	2.1
Losartan potásico	50.00	Tabletas Recubiertas	25	2000	1001-5000	3	Común	1	Soluble	3	Dificultad media	3	≤ 25	1	2.1
Hidroclorotiazida	12.50	Tabletas Recubiertas	25	2750	1001-5000	3	Común	1	Soluble	3	Dificultad media	3	≤ 25	1	2.1

API	CONCENTRACIÓN (mg/tableta)	FORMA FARMACÉUTICA	TAMAÑO DE LOTE (kg o L)	DL 50 (mg/Kg)	DL 50 (mg/Kg)	VALOR	FACTOR REGULATORIO	VALOR	SOLUBILIDAD	VALOR	DIFICULTAD DE LIMPIEZA	VALOR	CONCENTRACIÓN/ TAMAÑO DE LOTE	VALOR	RANKING
Losartan potásico	100.00	Tabletas Recubiertas	25	2000	1001-5000	3	Común	1	Soluble	3	Dificultad media	3	≤ 25	1	2.1
Hidroclorotiazida	25.00	Tabletas Recubiertas	25	2750	1001-5000	3	Común	1	Soluble	3	Dificultad media	3	≤ 25	1	2.1
Metformina Clorhidrato	500.00	Tabletas Recubiertas	20	1000	501-1000	5	Común	1	Fácilmente soluble	1	Dificultad media	3	≤ 25	1	2.1
Montelukast	10.00	Tabletas Recubiertas	50	5000	1001-5000	3	Común	1	Fácilmente soluble	1	Dificultad media	3	26-50	3	2.1
Vit B6	50.00	Tabletas Recubiertas	50	4000	1001-5000	3	Común	1	Fácilmente soluble	1	Dificultad media	3	26-50	3	2.1
Escitalopram	10.00	Tabletas Recubiertas	12.5	7060	≥ 5001	1	Común	1	Moderadamente Soluble	3	Dificultad media	3	≤ 25	1	1.7
Escitalopram	10.00	Tabletas Recubiertas	25	7060	≥ 5001	1	Común	1	Moderadamente Soluble	3	Dificultad media	3	≤ 25	1	1.7

API	CONCENTRACIÓN (mg/tableta)	FORMA FARMACÉUTICA	TAMAÑO DE LOTE (kg o L)	DL 50 (mg/Kg)	DL 50 (mg/Kg)	VALOR	FACTOR REGULATORIO	VALOR	SOLUBILIDAD	VALOR	DIFICULTAD DE LIMPIEZA	VALOR	CONCENTRACIÓN/ TAMAÑO DE LOTE	VALOR	RANKING
Escitalopram Oxalato	20.00	Tabletas Recubiertas	12.5	7060	≥ 5001	1	Común	1	Moderadamente Soluble	3	Dificultad media	3	≤ 25	1	1.7
Escitalopram Oxalato	20.00	Tabletas Recubiertas	25	7060	≥ 5001	1	Común	1	Moderadamente Soluble	3	Dificultad media	3	≤ 25	1	1.7
Losartan	50.00	Tabletas Recubiertas	25	1590	1001-5000	3	Común	1	Fácilmente soluble	1	Dificultad media	3	≤ 25	1	1.7
Losartan	100.00	Tabletas Recubiertas	25	1590	1001-5000	3	Común	1	Fácilmente soluble	1	Dificultad media	3	≤ 25	1	1.7
Metformina	1,000.00	Tabletas Recubiertas	25	1770	1001-5000	3	Común	1	Fácilmente soluble	1	Dificultad media	3	≤ 25	1	1.7
Montelukast	10.00	Tabletas Recubiertas	25	5000	1001-5000	3	Común	1	Fácilmente soluble	1	Dificultad media	3	≤ 25	1	1.7